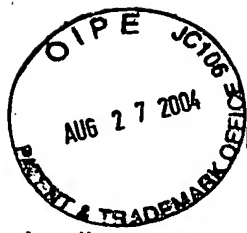


IFW

SERVIER 418



* * * * *

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

* * * * *

Applicants: Sophie POISSONNIER-DURIEUX, et al.
Serial No.: 10/820,904
Filed : April 8, 2004
Title : Isoquinoline compounds.

* * * * *


HON. COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS
ALEXANDRIA, VA 22313-1450

**CLAIM TO PRIORITY AND FILING OF PRIORITY DOCUMENT
UNDER 37 CFR § 1.55 AND 35 USC § 119**

Sir:

Herewith please find a certified copy of French priority application Serial No. 03.04381 filed April 9, 2003, and certified translation thereof into English, the right of priority of which was claimed upon filing of the above-identified application, and which claim is hereby repeated.

Respectfully submitted,
THE FIRM OF HUESCHEN & SAGE

By: 
G. PATRICK SAGE, ATTORNEY

Dated: August 25, 2004.

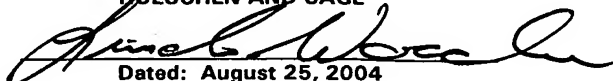
Customer No. 25,666
500 Columbia Plaza
350 East Michigan Ave.
Kalamazoo, MI 49007
(616) 382-0030

Enclosures: Certified copy of French priority application Serial No. 03/04381,
Certified translation thereof into English, and
Return postal card receipt.

CERTIFICATE OF MAILING UNDER 37 CFR 1.8(a)

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first-class mail in an envelope addressed to Commissioner of Patents and Trademarks, Alexandria, VA 22313-1450, on this date.

HUESCHEN AND SAGE


Dated: August 25, 2004



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 26 JAN. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Planche', is written over a horizontal line.

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DR 540 • R / 210502

REMISE DES PIÈCES DATE 9 AVRIL 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0304381 DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 09 AVR. 2003		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 70643			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés d'isoquinoline, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		_____	
Code APE-NAF		_____	
Domicile ou siège	Rue	12, Place de la Défense	
	Code postal et ville	92415 COURBEVOIE Cedex	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00 N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DE PIÈCES DATE 9 AVRIL 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0304381 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 210502
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)			
Nom		KUEHM-CAUBERE	
Prénom		Catherine	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12, Place de la Défense	
	Code postal et ville	92 14 11 15 COURBEVOIE Cedex	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'isoquinoléine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

On connaît dans la littérature des dérivés d'isoquinoléine utiles en tant que vasodilateurs (US 4,880,817, US 4,843,071, US 4,822,800), ou utiles dans la croissance des plantes (Czasopismo Techniczne (Krakow), 1992, 89 (1), 7-12), en tant que modulateurs de tyrosine phosphatase (WO 9946268), ou encore utiles en synthèse (Tetrahedron Letters, 2002, 43 (19), 3557-3560 ; Heterocycles, 2000, 52 (3), 1371-1383).

Les composés de la présente invention, de par leur structure originale, sont nouveaux et présentent des propriétés pharmacologiques très intéressantes concernant les récepteurs mélatoninergiques.

De nombreuses études ont mis en évidence ces dix dernières années le rôle capital de la mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) dans de nombreux phénomènes physiopathologiques ainsi que dans le contrôle du rythme circadien. Toutefois, elle possède un temps de demi-vie assez faible dû à une rapide métabolisation. Il est donc très intéressant de pouvoir mettre à la disposition du clinicien des analogues de la mélatonine, métaboliquement plus stables et présentant un caractère agoniste ou antagoniste, dont on peut attendre un effet thérapeutique supérieur à celui de l'hormone elle-même.

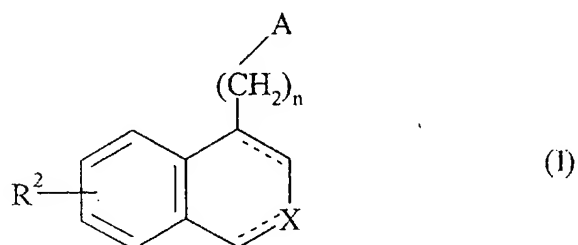
Outre leur action bénéfique sur les troubles du rythme circadien (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) et du sommeil (Psychopharmacology, 1990, 100, pp. 222-226), les ligands du système mélatoninergique possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le système nerveux central, notamment anxiolytiques et antipsychotiques (Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8 (3-4), pp. 264-272), et analgésiques (Pharmacopsychiat., 1987, 20, pp. 222-223) ainsi que pour le traitement des maladies de Parkinson (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) et d'Alzheimer (Brain Research, 1990, 528, pp. 170-174). De même, ces composés ont montré une activité sur certains cancers (Melatonin - Clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, pp. 164-165), sur l'ovulation (Science 1987, 227, pp. 714-720), sur le diabète (Clinical Endocrinology, 1986, 24, pp. 359-364), et dans le traitement de l'obésité (International Journal of Eating

Disorders, 1996, 20 (4), pp. 443-446).

Ces différents effets s'exercent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de la mélatonine. Des études de biologie moléculaire ont montré l'existence de plusieurs sous-types réceptoriels pouvant lier cette hormone (Trends Pharmacol. Sci., 1995, 16, p. 50 :
 5 WO 97.04094). Certains de ces récepteurs ont pu être localisés et caractérisés pour différentes espèces, dont les mammifères. Afin de pouvoir mieux comprendre les fonctions physiologiques de ces récepteurs, il est d'un grand intérêt de disposer de ligands sélectifs. De plus, de tels composés, en interagissant sélectivement avec l'un ou l'autre de ces récepteurs, peuvent être pour le clinicien d'excellents médicaments pour le traitement des
 10 pathologies liées au système mélatoninergique, dont certaines ont été mentionnées précédemment.

Les composés de la présente invention outre leur nouveauté, montrent une très forte affinité pour les récepteurs de la mélatonine et/ou une sélectivité pour l'un ou l'autre des
 15 sous-types réceptoriels mélatoninergiques.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

20 ♦ n vaut 1, 2 ou 3,

♦ A représente un groupement $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ -\text{N}-\text{C}-\text{R}' \\ || \\ \text{Z} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ -\text{C}-\text{N}-\text{R}' \\ || \\ \text{Z} \end{array}$ ou un groupement $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ -\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{R}' \\ || \quad | \\ \text{Z} \quad \text{R}'' \end{array}$ dans lesquels :

- Z représente un atome de soufre ou d'oxygène,
- R et R'', identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- et R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C₃-C₈), cycloalkyl(C₃-C₈)alkyle(C₁-C₆) dont la partie alkyle est linéaire ou ramifiée, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) dont la partie alkyle est linéaire ou ramifiée,

5 hétéroaryle ou hétéroarylalkyle (C₁-C₆) dont la partie alkyle est linéaire ou ramifiée,
- ♦ X représente un atome d'azote ou un groupement N-R¹ dans lequel R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, aroyle

10 ou arylalkyle (C₁-C₆) dont la partie alkyle est linéaire ou ramifiée, hétéroaryle, hétéroaroyle ou hétéroarylalkyle (C₁-C₆) dont la partie alkyle est linéaire ou ramifiée,
- ♦ R² représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyloxy (C₃-C₈) ou cycloalkyl (C₃-C₈) alkyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- ♦ la représentation ===== signifie que la liaison est simple ou double étant entendu que la valence des atomes est respectée,

- 15 étant entendu que :
- par "aryle", on entend un groupement phényle, ou naphthyle, ces groupements étant non substitués ou substitués par un à trois groupements identiques ou différents, choisis parmi

20 alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, OH, COOH, alkoxy-carbonyle dont la partie alkoxy est linéaire ou ramifiée, formyle, nitro, cyano, hydroxyméthyle, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-

25 C₆) linéaire ou ramifié), ou atomes d'halogène,
 - par "hétéroaryle", on entend tout groupement mono ou bi-cyclique contenant 5 à 10 chaînons et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote comme les groupements furane, thiophène, pyrrole, imidazoline, pyridine, quinoline, isoquinoline, chromane, indole, benzothiophène ou benzofurane, ces groupements

30 pouvant être partiellement hydrogénés, non substitués ou substitués par un à trois groupements identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, OH, COOH, alkoxy-carbonyle dont la partie alkoxy est

linéaire ou ramifiée, formyle, nitro, cyano, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), hydroxyméthyle ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une
5 base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique,
10 citrique, ascorbique, méthanesulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

15 Les valeurs préférées de n sont 2 et 3.

Les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) pour lesquels :

- n vaut 2 et A représente un groupement $-NHCOR'$ et plus particulièrement un groupement $-NHCOR'$ dans lequel R' représente un groupement alkyle (C_1-C_6)
20 linéaire ou ramifié comme méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, pentyle ou hexyle par exemple, ou un groupement cycloalkyle (C_3-C_8) comme cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle par exemple,
- n vaut 3 et A représente un groupement $-CONHR'$ et plus particulièrement un groupement $-CONHR'$ dans lequel R' représente un groupement alkyle (C_1-C_6)
25 linéaire ou ramifié comme méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, pentyle ou hexyle par exemple, ou un groupement cycloalkyle (C_3-C_8) comme cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle par exemple.

30

Le groupement R^2 préféré est le groupement alkoxy et plus particulièrement le groupement méthoxy.

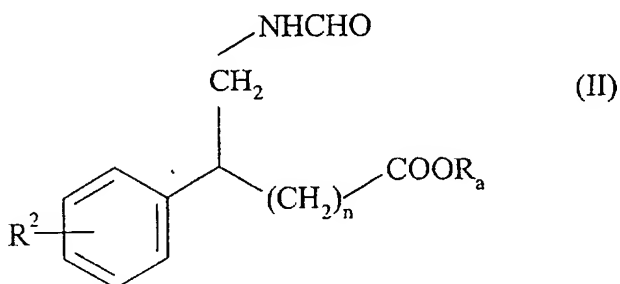
X représente préférentiellement un atome d'azote ou un groupement NR^1 dans lequel R^1 représente un phényle non substitué ou substitué, ou un benzyle dont la partie phényle est substituée ou non substituée.

5 Encore plus préférentiellement, l'invention concerne les composés de formule (I) qui sont :

- le *N*-[2-(6-méthoxy-4-isoquinoliny)éthyl]acétamide,
- le *N*-[2-(6-méthoxy-4-isoquinoliny)éthyl]butanamide,
- le *N*-[2-(6-méthoxy-4-isoquinoliny)éthyl]propanamide,
- le *N*-[2-(6-méthoxy-4-isoquinoliny)éthyl]cyclopropanecarboxamide,
- 10 - le 4-(6-méthoxy-4-isoquinoliny)-*N*-méthylbutanamide,
- le *N*-[2-(6-méthoxy-2-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-4-isoquinoliny)éthyl]acétamide,
- le *N*-[2-(2-benzyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-4-isoquinoliny)]éthyl]acétamide.

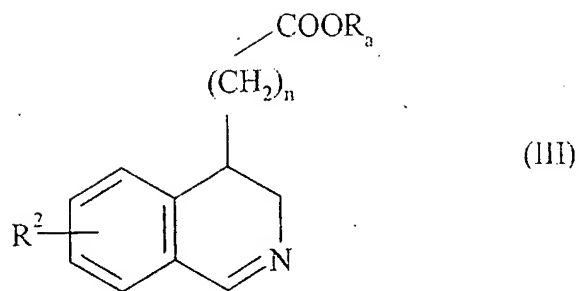
15 Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

La présente invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de
20 formule (II) :



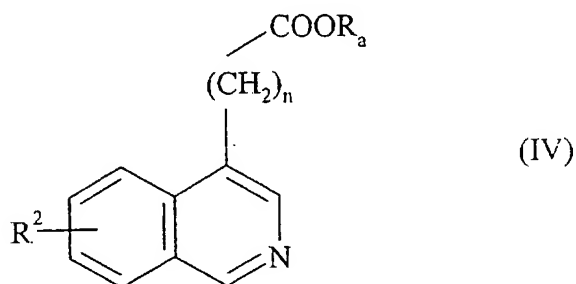
dans laquelle R^2 et n sont tels que définis dans la formule (I), et R_a représente un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, que l'on soumet à l'action de POCl_3 pour obtenir le composé de formule (III) :

- 6 -



dans laquelle R^2 , n et R_a sont définis comme précédemment, que l'on place :

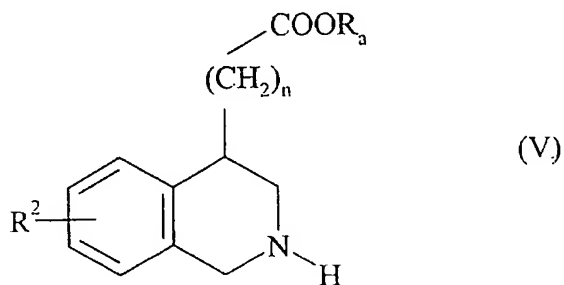
- en présence de palladium sur charbon pour obtenir le composé de formule (IV) :



5

dans laquelle R^2 , n et R_a sont définis comme précédemment,

- ou que l'on hydrogène en présence de palladium sur charbon pour conduire au composé et formule (V) :

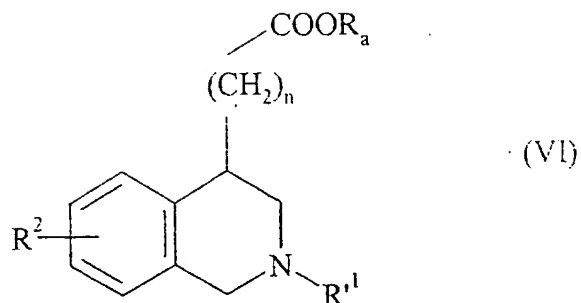


10

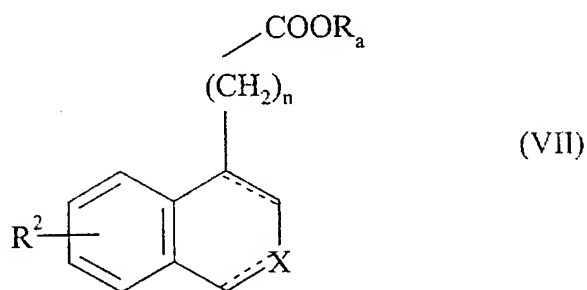
dans laquelle R^2 , n et R_a sont définis comme précédemment,

composé de formule (V) sur lequel on condense un composé de formule $G-R'^1$ dans laquelle G représente un groupe partant comme un atome d'halogène, ou un groupement *t*-butoxycarbonyl, et R'^1 peut prendre toutes les valeurs de R^1 à l'exception de l'atome d'hydrogène pour conduire au composé de formule (VI) :

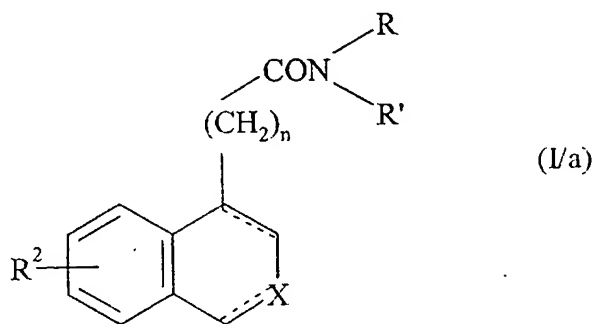
- 7 -



dans lequel R^2 , R'^1 , n et R_a sont tels que définis précédemment, les composés de formule (III) à (VI) formant le composé de formule (VII) :



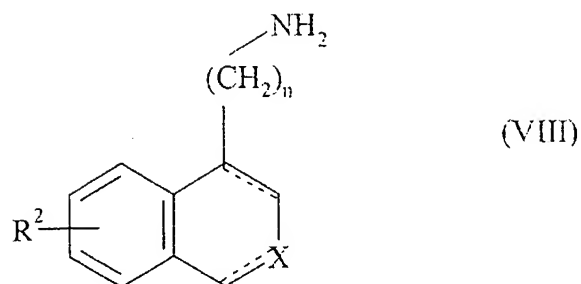
- 5 dans laquelle R^2 , n et R_a sont tels que définis précédemment et X et la représentation ----- ont la même définition que dans la formule (I),
sur lequel on condense une amine de formule $HNRR'$ dans laquelle R et R' ont la même définition que dans la formule (I) pour obtenir un composé de formule (I/a) cas particulier des composés de formule (I) :



10

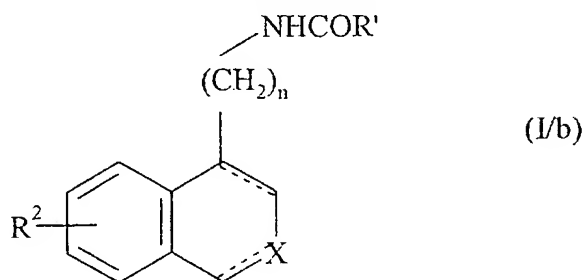
dans laquelle R^2 , R , R' , X , n et la représentation ----- sont définis comme précédemment, ou composé de formule (VII) qui est soumis à une suite réactionnelle classique en chimie organique pour conduire au composé de formule (VIII) :

- 8 -

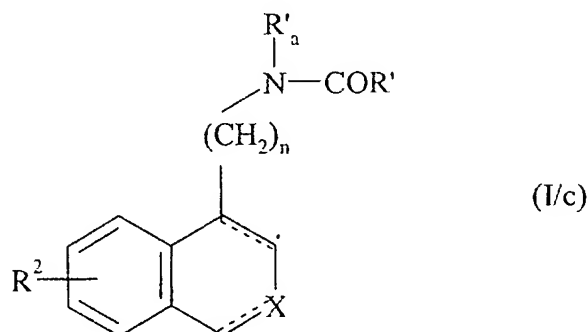


dans lequel R^2 , X , n et la représentation ----- sont tels que définis précédemment, qui est :

- soit mis en réaction avec un chlorure d'acyle ClCOR' ou l'anhydride mixte ou symétrique correspondant pour lesquels R' est tel que défini précédemment pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier du composé de formule (I) :

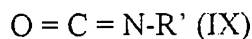


dans laquelle R^2 , R' , X , n et la représentation ----- sont tels que définis précédemment suivi éventuellement de l'action d'un composé de formule $R'_a\text{-J}$ dans laquelle R'_a peut prendre toutes les valeurs de R' et J représente un groupe partant comme un atome d'halogène ou un groupement tosylo, pour obtenir le composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



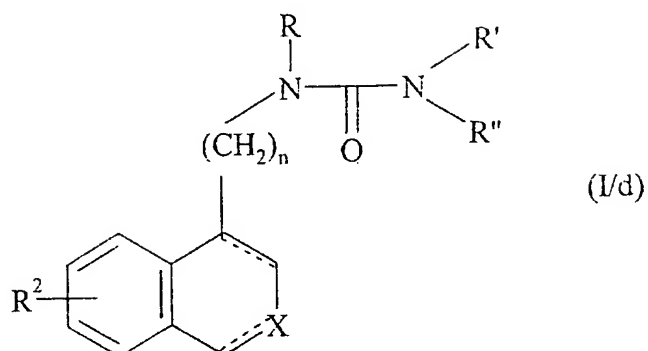
dans laquelle R^2 , R' , R'_a , X , n et la représentation ----- sont tels que définis précédemment,

- soit soumis à l'action d'un composé de formule (IX) :

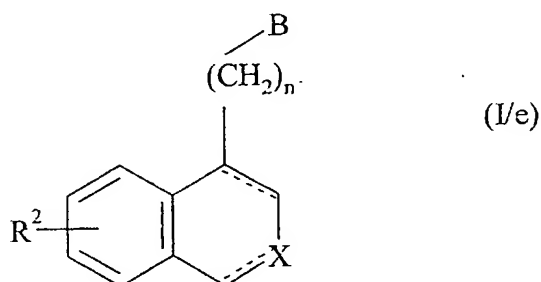


dans laquelle R' est tel que défini précédemment, suivi éventuellement de l'action d'un composé de formule $R'_a\text{-J}$ tel que défini précédemment, pour conduire au composé de

formule (I/d), cas particuliers des composés de formule (I) :



dans laquelle R^2 , R, R' , n, X et la représentation ----- sont tels que définis précédemment et R'' a la même définition que dans la formule (I), les composés de formule (I/a) à (I/d) pouvant être soumis à un agent de thionation comme le réactif de Lawesson par exemple pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R^2 , n et la représentation ----- sont tels que définis précédemment et B représente un groupement $C(S)NRR'$, $N(R)C(S)R'$ ou $N(R)C(S)NR'R''$ dans lesquels R, R' et R'' sont tels que définis précédemment,

les composés (I/a) à (I/e) formant l'ensemble des composés de formule (I) et pouvant être purifiés selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

Les composés (II) de départ sont soit commerciaux, soit aisément accessibles à l'homme du métier par des réactions chimiques classiques ou décrites dans la littérature.

Les composé de l'invention et les compositions pharmaceutiques les contenant s'avèrent être utiles pour le traitement des troubles du système mélatoninergique.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a en effet montré qu'ils étaient

atoxiques, doués d'une haute affinité pour les récepteurs de la mélatonine et possédaient d'importantes activités sur le système nerveux central ainsi que sur la microcirculation qui permettent d'établir que les produits de l'invention sont utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, de la douleur, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que dans le traitement, les produits de l'invention peuvent être utilisés dans les dysfonctionnements sexuels, qu'ils possèdent des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'ils sont susceptibles d'être utilisés dans le traitement des cancers.

Les composés seront utilisés de préférence dans les traitements de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

Par exemple, les composés seront utilisés dans le traitement des dépressions saisonnières, et des troubles du sommeil.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per. ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les

gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,01 mg et 1 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les préparations suivantes conduisent à des composés de l'invention ou à des intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation des composés de l'invention.

Préparation 1 : 4-(6-Méthoxy-3,4-dihydro-4-isoquinolinyl)butanoate d'éthyle, chlorhydrate

Stade A : 5-Cyano-5-(3-méthoxyphényl)pentanoate d'éthyle

Deux grammes de (3-méthoxyphényl)acétonitrile et 1,5 ml de 4-bromobutyrate d'éthyle sont dissous dans 50 ml de diméthylformamide à 0°C. Six cents milligrammes d'hydrure de sodium 60% (600 mg ; 15 mmol) sont ajoutés progressivement à la solution. Le milieu réactionnel est placé sous agitation à température ambiante pendant 4 heures, est repris par 100 ml d'eau acide et extrait à l'éther. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée sur colonne (éluant : éther/cyclohexane 4/6) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune.

25

Stade B : 6-Amino-5-(3-méthoxyphényl)hexanoate d'éthyle, chlorhydrate

Le composé obtenu au stade A (11,2 g ; 43 mmol), préalablement dissous dans 150 ml d'éthanol, est versé dans un autoclave, puis le nickel de Raney est ajouté (10% en masse). Le milieu est ensuite mis sous pression d'hydrogène (10 bars) et chauffé sous agitation à 50°C pendant 48 heures. Après filtration du nickel de Raney, la phase organique est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'éther, HCl_(g) est mis à

30

barboter dans la solution, puis celle-ci est laissée sous agitation jusqu'à précipitation. Le précipité obtenu est ensuite essoré, recristallisé dans le toluène et le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 104-106°C

5

Stade C : 6-(Formylamino)-5-(3-méthoxyphényl)hexanoate d'éthyle

L'amine obtenue au stade B sous forme base (6,4 g ; 27 mmol) est dissoute dans 60 ml de formiate d'éthyle. Le milieu réactionnel est placé sous agitation et chauffé à reflux pendant 6 heures, puis évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'éther. La phase organique est ensuite successivement lavée avec de l'eau acide (HCl 1N), de l'eau et une solution d'hydrogénocarbonate à 10%, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune.

15

Stade D : 4-(6-Méthoxy-3,4-dihydro-4-isoquinoliny)butanoate d'éthyle, chlorhydrate

Le formaldéhyde obtenu au stade C (6,8 g ; 23 mmol) est dissous dans 100 ml d'acétonitrile, puis le milieu réactionnel est chauffé à environ 60°C. L'oxychlorure de phosphore (7 ml) est ajouté à la solution, qui est placée sous agitation et chauffée à reflux pendant 6 heures, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par deux fois par de l'éthanol et évaporé sous pression réduite, puis repris par de l'eau. La phase aqueuse est lavée au dichlorométhane, puis alcalinisée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est reprise par de l'éther saturée en HCl_(g) puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris dans du toluène à chaud et laissé sous agitation jusqu'à précipitation. Le précipité obtenu est ensuite essoré et le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

25

Point de fusion : 97-99°C

30

**Préparation 2 : 4-(2-Aminoéthyl)-6-méthoxy-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoline
carboxylate de tert-butyle**

Stade A : Cyano(3-méthoxyphényl)acétate de méthyle

Vingt-cinq grammes de (3-méthoxyphényl)acétonitrile sont dissous dans 200 ml de THF
5 anhydre dans un Erlemeyer à col rodé. L'hydruure de sodium à 60% (8,88 g ; 0,37 mol) est
ajouté à la solution et le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 30
minutes. Le carbonate de diméthyle (58 ml ; 0,6814 mol) est alors ajouté goutte à goutte
sur une demi-heure puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 2
heures. Le milieu réactionnel est versé dans de l'eau froide et légèrement acide. La phase
10 aqueuse est extraite à l'éther, puis la phase étherée est lavée à l'eau avant d'être évaporée.
Une solution de carbonate de potassium (47,15 g ; 0,34 mol) est ajoutée à l'huile obtenue
précédemment. Après agitation, le milieu est lavé à l'éther. La phase étherée obtenue est
relavée avec une solution de carbonate potassium (12,02 g ; 0,08 mol). Les deux phases
aqueuses sont rassemblées, acidifiées aussitôt et extraites à l'éther. La phase organique
15 ainsi obtenue est lavée avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 10%, séchée
sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite pour conduire au produit du
titre sous la forme d'une huile jaune orangée.

Stade B : 3-Amino-2-(3-méthoxyphényl)propanoate de méthyle, chlorhydrate

20

Le composé obtenu au stade A (34,32 g ; 0,1672 mol) est dissous dans 150 ml de
méthanol. La solution est versée dans un autoclave puis 50 ml de chloroforme et l'oxyde
de platine (10% en masse) sont ajoutés à la solution. L'autoclave est mis sous pression
d'hydrogène (60 bars) à température ambiante et laissé sous agitation magnétique pendant
25 24 heures. Après filtration du catalyseur, la solution est évaporée sous pression réduite.
L'huile obtenue est reprise par de l'éther. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans
l'acétonitrile pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 170-172°C

30

Stade C : 3-(Formylamino)-2-(3-méthoxyphényl)propanoate de méthyle

Le composé obtenu au stade B (20,25 g ; 0,08 mol), sous forme base, est dissous dans 130 ml de formiate d'éthyle (1,81 mol). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 6 heures puis évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est reprise par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau basique (NaHCO_3), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune.

Stade D : 6-Méthoxy-3,4-dihydro-4-isoquinolinecarboxylate de méthyle, chlorhydrate

Le composé obtenu au stade C (8,03 g ; 0,03 mol) est dissous dans 100 ml d'acétonitrile, puis le milieu réactionnel est chauffé à environ 60°C. L'oxychlorure de phosphore (16 ml ; 0,17 mol) est ajouté à la solution, celle-ci est placée sous agitation et chauffée à reflux pendant 6 heures, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par deux fois par du méthanol et évaporé sous pression réduite puis reprise par un minimum d'acétone. Le précipité formé est ensuite essoré pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 212-215°C

Stade E : 6-Méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-4-isoquinolinecarboxylate de méthyle, chlorhydrate

Le composé obtenu au stade D (9,21g), sous forme base, est dissous dans 150 ml de méthanol puis le palladium sur charbon (900 mg) est ajouté à la solution. Le milieu réactionnel est placé sous agitation, à température ambiante et sous hydrogène pendant 4 heures. Après filtration du palladium sur charbon, la phase organique est évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est reprise par de l'éther saturée en acide chlorhydrique. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'acétonitrile pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 191-193°C

Stade F : 6-Méthoxy-3,4-dihydro-2,4(1*H*)-isoquinolinedicarboxylate de 2-*tert*-butyle et 4-méthyle

Le composé obtenu au stade E (4,02 g ; 15 mmol) est mis en suspension dans 100 ml de dichlorométhane puis la triéthylamine (6,6 ml) est ajoutée à la solution. Après solubilisation complète, le di-*tert*-butyl dicarbonate (4 g ; 18 mmol) est ajouté et le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 30 minutes. La solution est versée dans 100 ml d'eau et l'excès de triéthylamine est neutralisé avec de l'eau acide (HCl 0,1N). Après séparation, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane et les solutions organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit du titre est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Huile incolore.

Stade G : 4-(Hydroxyméthyl)-6-méthoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinecarboxylate de *tert*-butyle

L'hydrure mixte de lithium et d'aluminium (5,62 g ; 148 mmol) est mis en suspension dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre. Une solution du composé obtenu au stade F (11,9 g ; 37 mmol) préalablement dissoute dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre, est ensuite ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est alors laissé sous agitation à température ambiante pendant 2 heures. Un minimum de soude (NaOH 2N) est ajouté au milieu réactionnel jusqu'à ce qu'il n'y ai plus de dégagement gazeux afin de former les précipités d'hydroxyde de lithium et d'alumine. Ceux-ci sont ensuite filtrés et lavés avec du tétrahydrofurane. La phase organique est évaporée sous pression réduite. Le composé du titre est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Huile jaune claire.

Stade H : 6-Méthoxy-4-{{(méthylsulfonyl)oxy}méthyl}-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoline carboxylate de *tert*-butyle

Le composé obtenu au stade G (10,5 g ; 36 mmol) est solubilisé dans 150 ml de dichlorométhane puis la triéthylamine (8,5 ml) est ajoutée. La solution est refroidie à 0°C et le chlorure de méthane sulfonyle (4,8 ml ; 62 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le milieu

réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 2 heures, puis versé dans 150 ml d'eau. La solution est extraite au dichlorométhane, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le composé du titre est purifié par chromatographie sur gel de silice.

5 Huile jaune.

Stade I : 4-(Cyanométhyl)-6-méthoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinecarboxylate de *tert*-butyle

10 Le cyanure de potassium (5,52 g ; 85 mmol) est mis en suspension dans 50 ml de DMSO et la solution est chauffée à 80°C. Le composé obtenu au stade H (6,3 g ; 17 mmol), préalablement dissous dans 50 ml de DMSO, est ajouté progressivement à la solution précédente, puis le milieu réactionnel est chauffé encore pendant 30 minutes à 80°C. La solution est versée dans 150 ml d'eau, extraite par trois fois au dichlorométhane. La phase
15 organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. L'huile rouge foncée obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane avec ajout progressif d'acétate d'éthyle jusqu'aux proportions 8/2) et le solide obtenu est recristallisé dans le cyclohexane pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

20 Point de fusion : 75-77°C

Stade J : 4-(2-Aminoéthyl)-6-méthoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinecarboxylate de *tert*-butyle

25 Le composé obtenu au stade I (6,3 g ; 21 mmol) est dissous dans 150 ml de méthanol saturé avec du NH_{3(g)}. La solution est versée dans un autoclave et le nickel de Raney (600mg) est ajouté. Le milieu réactionnel est alors placé sous agitation à 60°C et sous une pression d'hydrogène de 50 bars pendant 6 heures. Après filtration du catalyseur, la solution est évaporée sous pression réduite et le composé du titre est obtenu sous la forme
30 d'une huile incolore.

Préparation 3 : (6-Méthoxy-4-isoquinolinyl)acétonitrile, chlorhydrate

Stade A : 6-Méthoxy-4-isoquinolinecarboxylate de méthyle, chlorhydrate

Le composé obtenu au stade D de la Préparation 2 (1,56 g ; 0,006 mol), sous forme base, est dissous dans 10 ml de décahydronaphtalène puis le palladium activé sur charbon est ajouté (10% en masse). Le milieu réactionnel est chauffé à 130 °C sous agitation pendant 24 heures. Le catalyseur est filtré à chaud et lavé à l'acétate d'éthyle. Après évaporation sous pression réduite, l'huile obtenue est reprise par une solution étherée saturée en $\text{HCl}_{(g)}$. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'acétonitrile pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 178-180°C

Stade B : (6-Méthoxy-4-isoquinoliny)méthanol, chlorhydrate

Le composé obtenu au stade A (0,395 g ; 0,0015 mol), sous forme base, est dissous dans 200 ml d'éther. L'hydruire mixte de lithium et d'aluminium (0,14 g ; 0,004 mol) est alors ajouté progressivement en refroidissant le ballon dans de la glace. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante une semaine. Un minimum de soude 30% (quelques gouttes) est ajouté au milieu réactionnel afin de former les précipités d'hydroxyde de lithium et d'alumine. Ceux-ci sont ensuite filtrés et lavés à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est reprise par de l'éther saturé en $\text{HCl}_{(g)}$. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'acétonitrile pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 250-252°C

Stade C : 4-(Chlorométhyl)-6-méthoxyisoquinoline

Le chlorhydrate du composé obtenu au stade B (1,09 g ; 0,005 mol) est mis en suspension dans 50 ml de chloroforme. Le chlorure de thionyle (2,80 ml ; 0,04 mol) est ajouté puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 24 heures. Après évaporation sous pression réduite, le résidu obtenu est repris par de l'éther éthylique. Le précipité

formé est essoré et recristallisé dans l'acétonitrile pour conduire au composé du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 256-257°C

5 **Stade D : (6-Méthoxy-4-isoquinoliny)acétonitrile, chlorhydrate**

Le chlorhydrate du composé obtenu au stade C (0,60 g ; 0,0024 mol) est mis en solution dans 10 ml d'une solution aqueuse saturée en carbonate de potassium et 40 ml de dichlorométhane. Le bromure de tétrabutylammonium (2 g ; 0,006 mol) et le cyanure de potassium (0,80 g ; 0,012 mol) sont alors ajoutés à la solution précédente. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. La solution est extraite au dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. L'huile obtenue est reprise par de l'acétone et de l'éther saturée en HCl_(g). Le précipité formé est essoré et recristallisé dans le toluène/cyclohexane 5/5 pour conduire au composé du titre sous la forme d'un solide jaune.

15

Point de fusion : 114-115°C

Exemple 1 : 4-(6-méthoxy-3,4-dihydro-4-isoquinoliny)-N-méthylbutanamide

20 Le composé obtenu dans la Préparation 1 (41 mmol) sous forme base est mis en solution dans 10 ml d'éthanol. 60 ml de méthylamine aqueuse sont ajoutés et le milieu réactionnel est placé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Après évaporation sous pression réduite, le filtrat est repris par 50 ml d'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit du titre est obtenu après chromatographie de l'huile obtenue sur gel de silice.

25

Huile jaune.

Exemple 2 : 4-(6-Méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-4-isoquinoliny)-N-méthylbutanamide

30 Le composé obtenu dans l'Exemple 1 (54 mmol), sous forme base, est dissoute dans 50 ml de méthanol puis le palladium sur charbon (150 mg) est ajouté à la solution. Le milieu réactionnel est placé sous agitation, à température ambiante et sous hydrogène pendant

4 heures. Après filtration du palladium sur charbon, la phase organique est évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune.

Exemple 3 : 4-(6-méthoxy-4-isoquinolinyl)-N-méthylbutanamide

5 **Stade A : 4-(6-Méthoxy-4-isoquinolinyl)butanoate d'éthyle, chlorhydrate**

Le composé obtenu dans la Préparation 1 (1,6 g ; 5 mmol) est dissoute à chaud dans 20 ml de toluène contenant de la triéthylamine (0,9 ml) et de l'éthanol absolu (2 ml). Le palladium sur charbon (300 mg) est ajouté au milieu réactionnel, puis celui-ci est placé sous agitation et chauffé à reflux pendant 24 heures. Après filtration du palladium sur
10 charbon, la phase organique est évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane avec ajout progressif de méthanol). L'huile obtenue est mise sous forme de chlorhydrate puis le précipité formé est recristallisé dans l'acétonitrile.

Point de fusion : 190-192°C

15 **Stade B : 4-(6-méthoxy-4-isoquinolinyl)-N-méthylbutanamide**

Le composé obtenu dans le stade A (2,2 g ; 7 mmol) est mis en solution dans 30 ml de méthylamine (40% dans l'eau) et le mélange est chauffé à reflux sous agitation pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est repris par 50 ml d'eau et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous
20 pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane avec ajout progressif de méthanol). L'huile obtenue est évaporée sous pression réduite et le précipité ainsi formé est recristallisé dans le toluène pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 117-119°C

25

Microanalyse élémentaire :

	C%	H%	N%
<i>Calculé</i>	69,74	7,02	10,84
<i>Trouvé</i>	69,64	7,22	10,83

Exemple 4 : N-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-4-isoquinoliny)éthyl]acétamide, chlorhydrate

5

Le composé obtenu au stade I de la Préparation 2 (6 g ; 20 mmol) est solubilisé dans 100 ml d'anhydride acétique puis la solution est versée dans un autoclave. Le nickel de Raney (600 mg) est alors ajouté à la solution et le milieu réactionnel est placé sous agitation à 60°C et sous pression d'hydrogène de 50 bars pendant 6 heures. Après filtration du catalyseur, la solution est évaporée sous pression réduite. Le résidu orange obtenu est repris par une solution de soude à 10% et laissé sous agitation pendant 15 minutes, puis extrait à l'acétate d'éthyle (3 fois). La phase organique est lavée une fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est reprise par 50 ml de méthanol. De l'acide chlorhydrique gazeux est mis à barboter dans la solution puis celle-ci est laissée sous agitation avec une garde à CaCl₂ pendant 24 heures. La solution est évaporée sous pression réduite et le précipité ainsi obtenu est recristallisé dans l'acétonitrile pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

10

15

Point de fusion : 182-184°C

Exemple 5 : N-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-4-isoquinoliny)éthyl]propanamide, chlorhydrate

20

25

Le composé obtenu dans la Préparation 2 et 2 équivalents de carbonate de potassium sont dissous dans un mélange acétate d'éthyle/eau 3/2. Le chlorure de propanoyle (2 équivalents) est alors additionné goutte à goutte à la solution. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant une heure. Après séparation des phases, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant acétate d'éthyle/cyclohexane 5/5). L'huile obtenue est reprise par du méthanol. De l'acide chlorhydrique gaz est mis à barboter dans la solution puis celle-ci est

laissée sous agitation avec une garde à CaCl_2 pendant 24 heures. La solution est évaporée sous pression réduite et le composé du titre est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 161-163°C

5 **Exemple 6 : N-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-4-isoquinolinyl)éthyl]butanamide, chlorhydrate**

Le composé du titre est obtenu par le même procédé que dans l'Exemple 5 en remplaçant le chlorure de propanoyle par le chlorure de butanoyle.

Solide blanc très hygroscopique.

Exemple 7 : N-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-4-isoquinolinyl)éthyl]cyclopropane carboxamide, chlorhydrate

10

Le composé du titre est obtenu par le même procédé que dans l'Exemple 5 en remplaçant le chlorure de propanoyle par le chlorure de l'acide cyclopropyle carboxylique.

Solide blanc.

Point de fusion : 215-217°C

Exemple 8 : N-[2-(6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-4-isoquinolinyl)éthyl]cyclobutane carboxamide, chlorhydrate

Le composé du titre est obtenu par le même procédé que dans l'Exemple 5 en remplaçant le chlorure de propanoyle par le chlorure de l'acide cyclobutyle carboxylique.

Solide blanc.

Point de fusion : 130-132°C

15 **Exemple 9 : N-[2-(6-méthoxy-4-isoquinolinyl)éthyl]acétamide, chlorhydrate**

Le composé obtenu dans la Préparation 3 (0,30 g ; 0,0015 mol), sous forme base, préalablement dissous dans 10 ml d'anhydride acétique, est versé dans un autoclave, puis le nickel de Raney est ajouté (10% en masse). Le milieu est ensuite mis sous pression

d'hydrogène (60 bars) et chauffé sous agitation à 60°C pendant 6 heures. Après filtration du nickel de Raney, la phase organique est reprise par de la soude à 10% à température ambiante et laisser sous agitation magnétique pendant 15 minutes. La solution est extraite à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à la saumure, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée sur colonne (éluant dichlorométhane avec ajoutant progressif de méthanol jusqu'aux proportions 9/1). L'huile purifiée est reprise par de l'éther saturé en $\text{HCl}_{(g)}$. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'éthanol pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

10 Point de fusion : 212-214°C

Exemple 10 : N-[2-(6-méthoxy-4-isoquinolinyl)éthyl]propanamide, chlorhydrate

15 Le composé de l'Exemple 5 est solubilisé dans un minimum de méthanol à chaud puis dilué dans du toluène. 1,5 équivalents de triéthylamine sont alors ajoutés à la solution puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux en présence de palladium sur charbon (10% en masse) pendant 3 heures. Après filtration du catalyseur, la solution est évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 9/1). L'huile purifiée est reprise par de l'éther saturé en $\text{HCl}_{(g)}$ et
20 laissé sous agitation jusqu'à obtention d'un précipité. Le précipité ainsi formé est essoré et placé sous vide dans un dessiccateur. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 233-235°C

Exemple 11 : N-[2-(6-méthoxy-4-isoquinolinyl)éthyl]butanamide, chlorhydrate

Le composé du titre est obtenu selon le même procédé que dans l'Exemple 10 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 6.

25 Point de fusion : 195-197°C

Exemple 12 : N-[2-(6-méthoxy-4-isoquinolinyl)éthyl]cyclopropanecarboxamide, chlorhydrate

Le composé du titre est obtenu selon le même procédé que dans l'Exemple 10 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 7.

Point de fusion : 226-228°C

**Exemple 13 : N-[2-(6-méthoxy-2-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-4-isoquinolinyl)éthyl]
acétamide, chlorhydrate**

Le composé obtenu dans l'Exemple 4 (460 mg ; 1,8 mmol) sous forme base est mis en suspension dans 30 ml de dichlorométhane. Le triphénylbismuth (900 mg ; 2 mmol) et l'acétate de cuivre $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (190 mg ; 0,95 mmol) sont alors ajoutés à la solution. Le milieu réactionnel est placé sous argon et laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 18 heures. Le milieu est filtré, repris par de l'eau et extrait par l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant acétate d'éthyle/cyclohexane 2/8). L'huile purifiée est reprise par de l'éther saturée en $\text{HCl}_{(\text{g})}$ et laissée sous agitation jusqu'à obtention d'un précipité, qui est alors essoré et placé sous vide dans un dessiccateur pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

5 Point de fusion : 83-85°C

**Exemple 14 : N-[2-(2-benzyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-4-isoquinolinyl)éthyl]
acétamide**

10 Le composé obtenu dans l'Exemple 4 (740 mg ; 2,5 mmol) et le carbonate de potassium (720 mg ; 5 mmol) sont mis en suspension dans 20 ml de DMF, puis le bromure de benzyle (0,37 ml ; 3 mmol) est ajouté à la solution. Le milieu réactionnel est chauffé à 125°C sous agitation pendant 4 heures. La solution est versée dans 50 ml d'eau, acidifiée par HCl 6N et lavée à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ensuite alcalinisée par du carbonate de potassium et extraite par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par
15 chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane avec ajout progressif de méthanol jusqu'aux proportions 9/1). L'huile purifiée précipite. Le précipité ainsi formé est recristallisé dans un mélange toluène/cyclohexane 7/3 pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 123-125°C

Exemple 15 : *N*-[2-[2-(3-formylphényl)-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-4-isoquinolinyl]éthyl]acétamide

5 L'acétate de cuivre $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (960 mg ; 5 mmol) et la triéthylamine (1,5 ml ; 10,5 mmol) sont mis en suspension dans 60 ml de dichlorométhane. Le composé de l'Exemple 4 (1 g ; 3,5 mmol), l'acide 3-formylphénylboronique (1,05 g ; 7 mmol) et du tamis moléculaire sont alors ajoutés successivement et progressivement à la solution. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 2 heures. Le milieu est filtré, lavé
10 à l'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré et évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane avec ajout progressif de méthanol jusqu'aux proportions 9/1) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune.

15 **Exemple 16 : *N*-[2-(6-méthoxy-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-4-isoquinolinyl)éthyl]acétamide, chlorhydrate**

L'acide formique (0,55 ml) et le formaldéhyde à 37 % (0,6 ml) sont ajoutés à 0°C au composé obtenu dans l'Exemple 4 (1,8 g ; 7,2 mmol) sous forme base. Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C sous agitation pendant 24 heures. Après avoir refroidi le
20 milieu réactionnel à 0°C, 10 ml d'HCl 6N sont alors ajoutés. Le milieu est ensuite lavé par de l'éther, alcalinisé par NaOH 2N et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. L'huile jaune ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane avec ajout progressif de méthanol jusqu'aux proportions 9/1). L'huile purifiée est reprise par de
25 l'éther saturée en $\text{HCl}_{(g)}$ et laissée sous agitation jusqu'à obtention d'un précipité qui est alors essoré et placé sous vide dans un dessiccateur pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc très hygroscopique.

Point de fusion : 59-61°C

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : Etude de la toxicité aiguë

5 La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 grammes). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement. La DL 50, entraînant la mort de 50 % des animaux, a été évaluée et a montré la faible toxicité des composés de l'invention.

10

EXEMPLE B : Test de la nage forcée

Les composés de l'invention sont testés dans un modèle comportemental, le test de la nage forcée.

15 L'appareil est constitué d'un cylindre en plexiglas rempli d'eau. Les animaux sont testés individuellement pendant une session de 6 minutes. Au début de chaque test, l'animal est placé au centre du cylindre. Le temps d'immobilisation est enregistré. Chaque animal est jugé immobile quand il cesse de se débattre, et reste à la surface de l'eau, immobile, ne faisant seulement que les mouvements lui permettant de maintenir la tête hors de l'eau.

20 Après administration 40 minutes avant le début du test, les composés de l'invention diminuent de façon significative la durée d'immobilisation ce qui montre l'activité antidépressive des dérivés de l'invention.

EXEMPLE C : Etude de liaison aux récepteurs MT₁ et MT₂ de la mélatonine

25

Les expériences de liaison aux récepteurs MT₁ ou MT₂ sont réalisées en utilisant la 2-[¹²⁵I]-iodomélatonine comme radioligand de référence. La radioactivité retenue est déterminée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide.

30 Des expériences de liaison compétitive sont ensuite réalisées en triple, avec les différents composés à tester. Une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque composé. Les résultats permettent de déterminer les affinités de liaison des composés

testés (IC₅₀).

Ainsi, les valeurs d'IC₅₀ trouvées pour les composés de l'invention attestent d'une liaison pour l'un ou l'autre des sous-types réceptoriels MT₁ ou MT₂, ces valeurs étant $\leq 10 \mu\text{M}$.

5

EXEMPLE D : Action des composés de l'invention sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice du rat

10 L'implication de la mélatonine dans l'entraînement, par l'alternance jour/nuit, de la plupart des rythmes circadiens physiologiques, biochimiques et comportementaux a permis d'établir un modèle pharmacologique pour la recherche de ligands mélatoninergiques.

15 Les effets des molécules sont testés sur de nombreux paramètres et, en particulier, sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice qui représentent un marqueur fiable de l'activité de l'horloge circadienne endogène.

Dans cette étude, on évalue les effets de telles molécules sur un modèle expérimental particulier, à savoir le rat placé en isolement temporel (obscurité permanente).

Protocole expérimental

20

Des rats mâles âgés de un mois sont soumis dès leur arrivée au laboratoire à un cycle lumineux de 12h de lumière par 24h (LD 12 : 12).

25 Après 2 à 3 semaines d'adaptation, ils sont placés dans des cages équipées d'une roue reliée à un système d'enregistrement afin de détecter les phases d'activité locomotrice et de suivre ainsi les rythmes nycthéméraux (LD) ou circadiens (DD).

Dès que les rythmes enregistrés témoignent d'un entraînement stable par le cycle lumineux LD 12 : 12, les rats sont mis en obscurité permanente (DD).

30 Deux à trois semaines plus tard, lorsque le libre-cours (rythme reflétant celui de l'horloge endogène) est clairement établi, les rats reçoivent une administration quotidienne de la molécule à tester.

Les observations sont réalisées grâce à la visualisation des rythmes d'activité :

- entraînement des rythmes d'activité par le rythme lumineux,
- 5 - disparition de l'entraînement des rythmes en obscurité permanente,
- entraînement par l'administration quotidienne de la molécule ; effet transitoire ou durable.

Un logiciel permet :

10

- de mesurer la durée et l'intensité de l'activité, la période du rythme chez les animaux en libre cours et pendant le traitement,
- de mettre éventuellement en évidence par analyse spectrale l'existence de composants circadiens et non circadiens (ultradiens par exemple).

15

Résultats

Il apparaît clairement que les composés de l'invention permettent d'agir de façon puissante sur le rythme circadien *via* le système mélatoninergique.

20

EXEMPLE E : Test des cages claires/obscur

Les composés de l'invention sont testés dans un modèle comportemental, le test des cages claires/obscur, qui permet de révéler l'activité anxiolytique des molécules.

25

L'appareil est composé de deux boîtes en polyvinyle couvertes de Plexiglas. L'une de ces boîtes est obscure. Une lampe est placée au-dessus de l'autre boîte donnant une intensité lumineuse au centre de celle-ci d'approximativement 4000 lux. Un tunnel opaque en plastique sépare la boîte claire de la boîte sombre. Les animaux sont testés individuellement pendant une session de 5 min. Le plancher de chaque boîte est nettoyé entre chaque session. Au début de chaque test, la souris est placée dans le tunnel, face à la boîte sombre. Le temps passé par la souris dans la boîte éclairée et le nombre de transitions

30

à travers le tunnel sont enregistrés après la première entrée dans la boîte sombre.

Après administration des composés 30 min avant le début du test, les composés de l'invention augmentent de façon significative le temps passé dans la cage éclairée ainsi que le nombre des transitions, ce qui montre l'activité anxiolytique des dérivés de l'invention.

EXEMPLE F : Activité des composés de l'invention sur l'artère caudale de rat

Les composés de l'invention ont été testés *in vitro* sur l'artère caudale de rat. Les récepteurs mélatoninergiques sont présents sur ces vaisseaux ce qui en fait un modèle pharmacologique relevant pour étudier l'activité de ligands mélatoninergiques. La stimulation des récepteurs peut induire soit une vasoconstriction soit une dilatation en fonction du segment artériel étudié.

Protocole

Des rats âgés de 1 mois sont habitués pendant 2 à 3 semaines à un cycle lumière/obscurité 12h/12h.

Après sacrifice, l'artère caudale est isolée et maintenue dans un milieu richement oxygéné.

Les artères sont ensuite canulées aux deux extrémités, suspendues verticalement dans une chambre d'organe dans un milieu approprié et perfusées via leur extrémité proximale. Les changements de pression dans le débit de la perfusion permettent d'évaluer l'effet vasoconstricteur ou vasodilatateur des composés.

L'activité des composés est évaluée sur des segments pré-contractés par la phényléphrine (1 μ M). Une courbe concentration-réponse est déterminée de façon non-cumulative par addition d'une concentration du composé étudié sur le segment pré-contracté. Lorsque l'effet observé a atteint l'équilibre, le milieu est changé et la préparation laissée 20 minutes avant l'addition d'une même concentration de phényléphrine et d'une nouvelle concentration du composé étudié.

Résultats

Les composés de l'invention modifient de façon significative le diamètre des artères caudales préconstrictées par la phényléphrine.

EXEMPLE G : Composition pharmaceutique : Comprimés

5

1000 comprimés dosés à 5 mg des *N*-[2-(6-méthoxy-4-isoquinoliny)éthyl]acétamide,

chlorhydrate (Exemple 9) 5 g

Amidon de blé 20 g

Amidon de maïs..... 20 g

10

Lactose..... 30 g

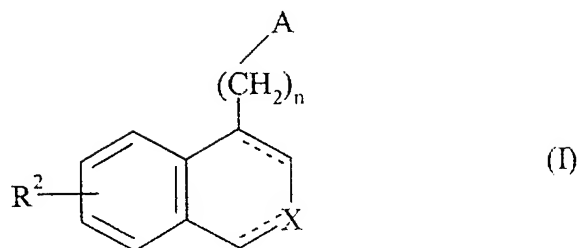
Stéarate de magnésium 2 g

Silice 1 g

Hydroxypropylcellulose 2 g

REVENDICATIONS

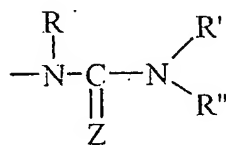
1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

5 ♦ n vaut 1, 2 ou 3,

♦ A représente un groupement $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ -\text{N}-\text{C}-\text{R}' \\ || \\ \text{Z} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ -\text{C}-\text{N}-\text{R}' \\ || \\ \text{Z} \end{array}$ ou un groupement



dans lesquels :

- Z représente un atome de soufre ou d'oxygène,
- R et R'', identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- 10 • et R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C₃-C₈), cycloalkyl(C₃-C₈)alkyle(C₁-C₆) dont la partie alkyle est linéaire ou ramifiée, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) dont la partie alkyle est linéaire ou ramifiée, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle (C₁-C₆) dont la partie alkyle est linéaire ou ramifiée,

15

- ♦ X représente un atome d'azote ou un groupement N-R¹ dans lequel R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, aroyle ou arylalkyle (C₁-C₆) dont la partie alkyle est linéaire ou ramifiée, hétéroaryle, hétéroaroyle ou hétéroarylalkyle (C₁-C₆) dont la partie alkyle est linéaire ou ramifiée,

20

♦ R^2 représente un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyloxy (C_3-C_8) ou cycloalkyl (C_3-C_8) alkyloxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

5 ♦ la représentation \equiv signifie que la liaison est simple ou double étant entendu que la valence des atomes est respectée,

étant entendu que :

10 - par "aryle", on entend un groupement phényle, ou naphthyle, ces groupements étant non substitués ou substitués par un à trois groupements identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, OH, COOH, alkoxycarbonyle dont la partie alkoxy est linéaire ou ramifiée, formyle, nitro, cyano, hydroxyméthyle, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), ou atomes d'halogène,

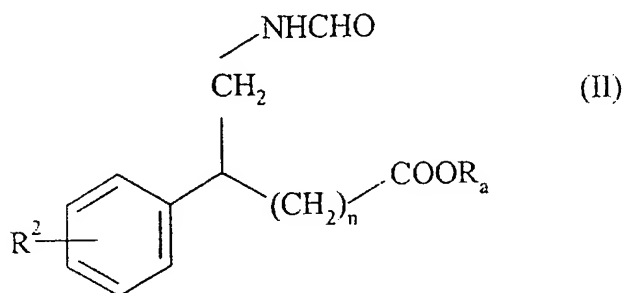
15 - par "hétéroaryle", on entend tout groupement mono ou bi-cyclique contenant 5 à 10 chaînons et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre ou azote comme les groupements furane, thiophène, pyrrole, imidazoline, pyridine, quinoline, isoquinoline, chromane, indole, benzothiophène ou benzofurane, ces groupements pouvant être partiellement hydrogénés, non substitués ou substitués par un à trois groupements identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, OH, COOH, alkoxycarbonyle dont la partie alkoxy est linéaire ou ramifiée, formyle, nitro, cyano, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), hydroxyméthyle ou atomes d'halogène,

25 leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

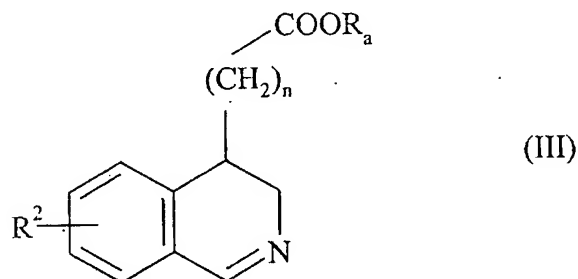
2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels n vaut 2 et A représente un groupement $-NHCOR'$, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels n vaut 3 et A représente un groupement $-\text{CONHR}'$, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R^2 représente un groupement méthoxy, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels X représente un atome d'azote, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels X représente un groupement NPh ou NBz, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
7. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[2-(6-méthoxy-4-isoquinolinyl)éthyl]acétamide ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
8. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 4-(6-méthoxy-4-isoquinolinyl)-N-méthylbutanamide ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
9. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[2-(6-méthoxy-2-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-4-isoquinolinyl)éthyl]acétamide ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
10. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[2-(2-benzyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-4-isoquinolinyl)éthyl]acétamide ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

11. Procédé de préparation de composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :

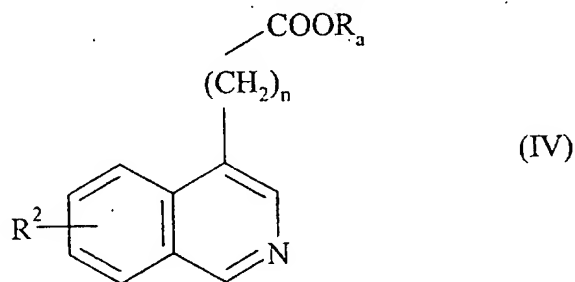


- 5 dans laquelle R^2 et n sont tels que définis dans la formule (I), et R_a représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, que l'on soumet à l'action de $POCl_3$ pour obtenir le composé de formule (III) :



dans laquelle R^2 , n et R_a sont définis comme précédemment, que l'on place :

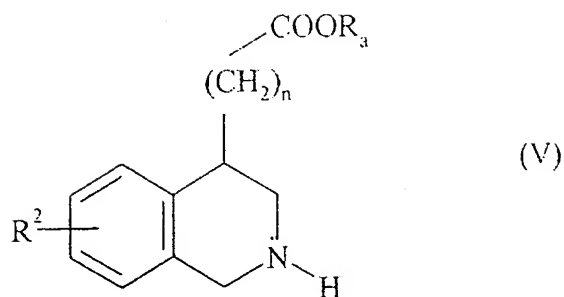
- 10 - en présence de palladium sur charbon pour obtenir le composé de formule (IV) :



dans laquelle R^2 , n et R_a sont définis comme précédemment,

- ou que l'on hydrogène en présence de palladium sur charbon pour conduire au composé et formule (V) :

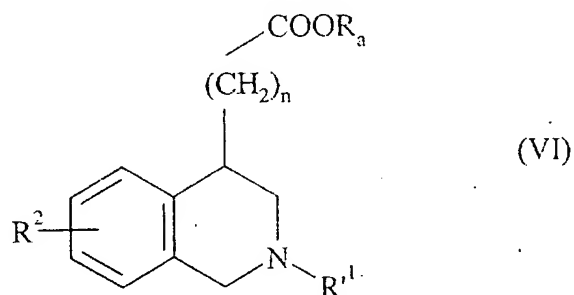
- 34 -



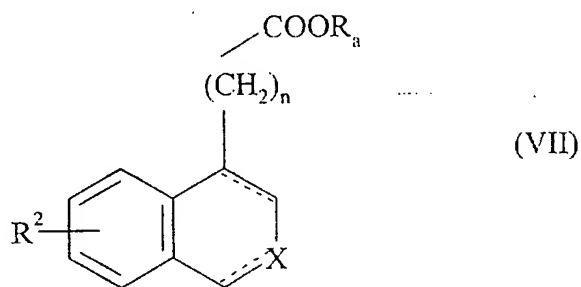
dans laquelle R^2 , n et R_a sont définis comme précédemment,

composé de formule (V) sur lequel on condense un composé de formule $G-R'^1$ dans laquelle G représente un groupe partant et R'^1 peut prendre toutes les valeurs de R^1 à

5 l'exception de l'atome d'hydrogène et Hal représente un atome d'halogène comme le chlore ou le brome, pour conduire au composé de formule (VI) :



dans lequel R^2 , R'^1 , n et R_a sont tels que définis précédemment, les composés de formule (III) à (VI) formant le composé de formule (VII) :



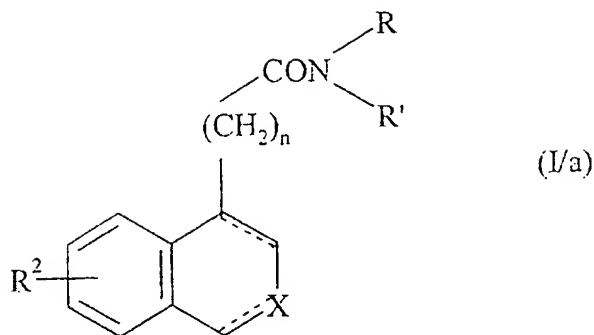
10

dans laquelle R^2 , n et R_a sont tels que définis précédemment et X et la représentation $----$ ont la même définition que dans la formule (I),

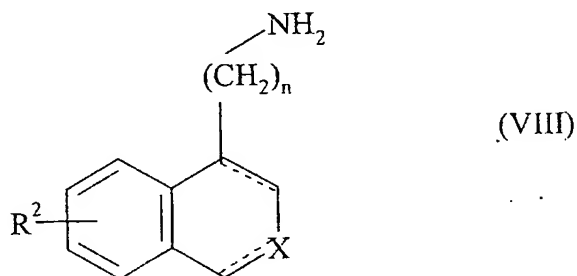
sur lequel on condense une amine de formule $HNRR'$ dans laquelle R et R' ont la même définition que dans la formule (I) pour obtenir un composé de formule (I/a) cas particulier

15

des composés de formule (I) :

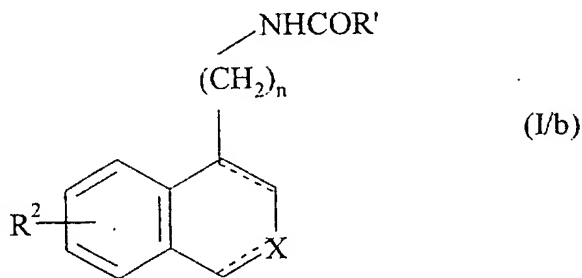


dans laquelle R^2 , R , R' , X , n et la représentation ----- sont définis comme précédemment, ou composé de formule (VII) qui est soumis à une suite réactionnelle classique en chimie organique pour conduire au composé de formule (VIII) :



5

dans lequel R^2 , X , n et la représentation ----- sont tels que définis précédemment, qui est :
 - soit mis en réaction avec un chlorure d'acyle ClCOR' ou l'anhydride mixte ou symétrique correspondant pour lesquels R' est tel que défini précédemment pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier du composé de formule (I) :

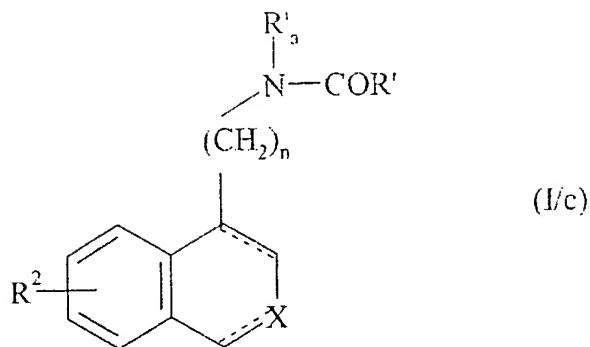


10

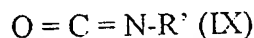
dans laquelle R^2 , R' , X , n et la représentation ----- sont tels que définis précédemment suivi éventuellement de l'action d'un composé de formule $R'_a\text{-J}$ dans laquelle R'_a peut prendre toutes les valeurs de R' et J représente un groupe partant comme un atome d'halogène ou un groupement tosylo, pour obtenir le composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

15

- 36 -

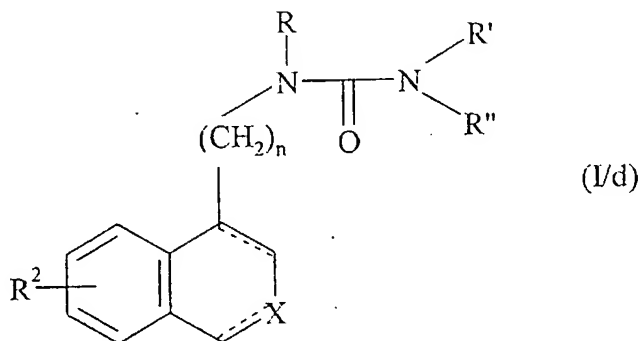


dans laquelle R^2 , R' , R'_a , X , n et la représentation ----- sont tels que définis précédemment,
- soit soumis à l'action d'un composé de formule (IX) :



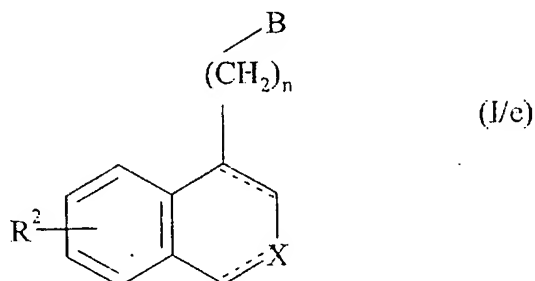
5

dans laquelle R' est tel que défini précédemment, suivi éventuellement de l'action d'un composé de formule $R'_a\text{-J}$ tel que défini précédemment, pour conduire au composé de formule (I/d), cas particuliers des composés de formule (I) :



10

dans laquelle R^2 , R , R' , n , X et la représentation ----- sont tels que définis précédemment et R'' a la même définition que dans la formule (I), les composés de formule (I/a) à (I/d) pouvant être soumis à un agent de thionation comme le réactif de Lawesson par exemple pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



15

dans laquelle R^2 , n et la représentation ----- sont tels que définis précédemment et B représente un groupement $C(S)NRR'$, $N(R)C(S)R'$ ou $N(R)C(S)NR'R''$ dans lesquels R ,

R' et R'' sont tels que définis précédemment,

les composés (I/a) à (I/e) formant l'ensemble des composés de formule (I) et pouvant être purifiés selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

12. Compositions pharmaceutiques contenant les composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou un de leurs sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

13. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12 utiles pour la fabrication de médicaments pour traiter les troubles du système mélatoninergique.

14. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 13 utiles pour la fabrication de médicaments pour le traitement des troubles du sommeil, du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières ou de la dépression majeure, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de paniques, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, des troubles de la circulation cérébrale, ainsi que dans les dysfonctionnements sexuels, en tant qu'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et dans le traitement des cancers.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

CB 113 W / 260395

Vos références pour ce dossier (facultatif)		70643	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0304387	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés d'isoquinoline, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		POISSONNIER-DURIEUX	
Prénoms		Sophie	
Adresse	Rue	Résidence "Le Jardin du Bourg" 31, rue Roger Vergin	
	Code postal et ville	59130	LAMBERSART
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		WALLEZ	
Prénoms		Valérie	
Adresse	Rue	38, avenue Pasteur	
	Code postal et ville	59117	WERVICQ-SUD
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		GASNEREAU	
Prénoms		Anne	
Adresse	Rue	26, rue d'Inkermann	
	Code postal et ville	59000	LILLE
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 8 avril 2003 Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 4.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

D3 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		70643	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0304381	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés d'isoquinoline, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		YOUSS	
Prénoms		Said	
Adresse	Rue	Résidence Marthe Alexandre - Appt. 12 10, rue Lamartine	
	Code postal et ville	59120	LOOS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LESIEUR	
Prénoms		Daniel	
Adresse	Rue	20, rue de Verdun	
	Code postal et ville	59147	GONDECOURT
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		DELAGRANGE	
Prénoms		Philippe	
Adresse	Rue	24, boulevard des Frères Voisins	
	Code postal et ville	92130	ISSY LES MOULINEAUX
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 8 avril 2003 Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 4. / 4..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

CB 113 W / 260699

Vos références pour ce dossier (facultatif)		70643	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03 06381	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés d'isoquinolcine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		AUDINOT	
Prénoms		Valérie	
Adresse	Rue	31, avenue Blanche de Castille	
	Code postal et ville	78300	POISSY
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 8 avril 2003 Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3. / 4.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 113 W / 260999

Vos références pour ce dossier (facultatif)		70643	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0304387	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés d'isoquinoline, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		RENARD	
Prénoms		Pierre	
Adresse	Rue	3, avenue du Parc	
	Code postal et ville	78150	LE CHESNAY
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BENNEJEAN	
Prénoms		Caroline	
Adresse	Rue	139, rue de Paris	
	Code postal et ville	94220	CHARENTON LE PONT
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BOUTIN	
Prénoms		Jean, Albert	
Adresse	Rue	28, rue Roger Salengro	
	Code postal et ville	92150	SURESNES
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 8 avril 2003			
Catherine KUEHM-CAUBERE. Ingénieur Brevets			

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, VIVIEN IRENE COULSON, declare:

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 96 Langley Road, Watford, Hertfordshire; WD17 4PJ;
2. That I am well acquainted with the French and English languages;
3. That the attached is a true translation into the English language of the certified copy of French Patent Application No. 0304381 filed 9 April 2003;
4. That I believe that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

Declared this

6th

day of

May 2004

V.I. Coulson

V.I. COULSON



NATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL
PROPERTY

PATENT OF INVENTION

UTILITY CERTIFICATE - CERTIFICATE OF ADDITION

OFFICIAL COPY

The Director General of the National Institute for Industrial Property certifies that the attached document is the true certified copy of an application for an Industrial Property Right filed at the Institute.

Issued in Paris, 26 JANUARY 2004

For the Director General of the
National Institute for Industrial Property
The Head of the Patents Division

(signature)

Martine PLANCHE

NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL
PROPERTY

NATIONAL PUBLIC INSTITUTION

267/141102

HEAD OFFICE

26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Telephone: 33 (0)1 53 04 53 04
Facsimile: 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

CREATED BY LAW NO. 51-444 OF 19th APRIL 1951

First filing

INPI

NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL PROPERTY
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 33 (1) 53 04 53 04
Facsimile: 33 (1) 42 94 86 54

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11354*03



REQUEST FOR GRANT
page 1/2

Reserved for INPI

This form is to be completed legibly in black ink DB 540 @ W /210502

DEPOSITION OF DOCUMENTS DATE 9 APRIL 2003 PLACE 75 INPI PARIS NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0304381 FILING DATE GIVEN BY THE INPI 09 APRIL 2003		1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT TO WHOM CORRESPONDENCE MUST BE ADDRESSED LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Your references for this file (optional) 70643			
Confirmation of deposit by facsimile		<input type="checkbox"/> No. given by INPI to the facsimile	
2 NATURE OF THE APPLICATION		Mark one of the following 4 boxes	
Patent application		<input checked="" type="checkbox"/>	
Application for a Utility Certificate		<input type="checkbox"/>	
Divisional application <i>Initial patent application or initial utility certificate application</i>		<input type="checkbox"/>	
Conversion of a European Patent Application <i>Initial patent application</i>		<input type="checkbox"/>	
		No. _____ Date No. _____ Date No. _____ Date	
3 TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New isoquinoline compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them			
4 DECLARATION OF PRIORITY OR REQUEST FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION		Country or organisation Date No. _____ Country or organisation Date No. _____ Country or organisation Date No. _____ <input type="checkbox"/> If there are other priorities, mark the box and use the "Continuation" form	
5 APPLICANT (Mark one of the 2 boxes)		<input checked="" type="checkbox"/> Legal person <input type="checkbox"/> Natural person	
Surname or company name		LES LABORATOIRES SERVIER	
Forenames			
Legal nature			
SIREN No.			
APE-NAF Code			
Domicile or registered office	Street	12, place de La Défense	
	Postal code and town	92415 COURBEVOIE Cedex	
	Country	FRANCE	
Nationality		French	
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00 Facsimile no. (optional) 01.55.72.72.13	
E-mail address (optional)			
<input type="checkbox"/> If there is more than one Applicant, mark the box and use the "Continuation" form			

Completion of Page 2 is obligatory.

First filing

INPINATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL PROPERTY**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE****REQUEST FOR GRANT**
page 2/2

Reserved for INPI

DEPOSITION OF DOCUMENTS DATE 9 APRIL 2003 PLACE 75 INPI PARIS NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0304381		DB 540 W /210502
6. AUTHORISED AGENT <i>(where applicable)</i>		
Surname		KUEHM-CAUBERE
Forename		Catherine
Practice or company		LES LABORATOIRES SERVIER
No. of standing power of attorney and/or of contractual bond		
Address	Street	12, Place de La Défense
	Postal code and town	92415 COURBEVOIE Cedex
	Country	FRANCE
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00
Facsimile no. (optional)		01.55.72.72.13
E-mail address (optional)		
7. INVENTOR(S) <i>The inventors are necessarily natural persons</i>		
The Applicants and the inventors are the same		<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No : In this case, complete the "Declaration of Inventorship" form
8. SEARCH REPORT <i>For a patent application only (including division and conversion)</i>		
immediate drawing up or deferred drawing up		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Staggered payment of fees <i>(in two instalments)</i>		Only for natural persons filing their own Application themselves <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
9 REDUCTION IN FEES		For natural persons only <input type="checkbox"/> Requested for the first time for this invention (attach a notice of non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtained prior to this deposit for this invention (attach a copy of the admissibility decision for fee waiver or indicate its reference): FW
10 NUCLEOTIDE AND/OR AMINO ACID SEQUENCES		<input type="checkbox"/> Mark the box if the description contains a list of sequences
The electronic data carrier is attached The declaration that the sequence list on paper carrier agrees with the electronic data carrier is attached.		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
If you have used the "Continuation" form, indicate the number of pages attached		
11 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) Catherine KUEHM-CAUBERE, Patent Engineer		STAMP OF THE PREFECTURE OR OF THE INPI [signature]-

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

The present invention relates to new isoquinoline compounds, to a process for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them.

There are known from the literature isoquinoline compounds that are useful as vasodilators (US 4 880 817, US 4 843 071, US 4 822 800), or useful in the growth of plants (Czasopismo Techniczne (Krakow), 1992, 89 (1), 7-12), as tyrosine phosphatase modulators (WO 99 46268), or also useful in synthesis (Tetrahedron Letters, 2002, 43 (19), 3557-3560 ; Heterocycles, 2000, 52 (3), 1371-1383).

The compounds of the present invention are, in view of their original structure, new and have pharmacological properties that are of great interest in relation to melatoninerpic receptors.

In the last ten years, numerous studies have demonstrated the major role played by melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) in a large number of physiopathological phenomena and in the control of the circadian rhythm, but melatonin has a rather short half-life owing to the fact that it is rapidly metabolised. Great interest therefore lies in the possibility of making available to the clinician melatonin analogues that are metabolically more stable and have an agonist or antagonist character and of which the therapeutic effect may be expected to be superior to that of the hormone itself.

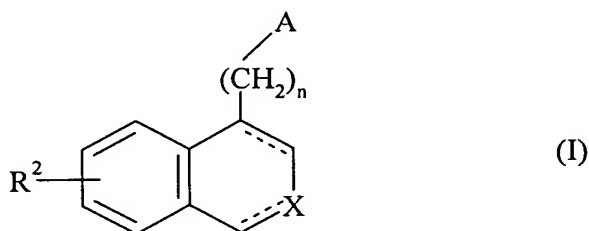
In addition to their beneficial action in respect of circadian rhythm disorders (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) and sleep disorders (Psychopharmacology, 1990, 100, pp. 222-226), ligands of the melatoninerpic system have valuable pharmacological properties in respect of the central nervous system, especially anxiolytic and antipsychotic properties (Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8 (3-4), pp. 264-272), and analgesic properties (Pharmacopsychiat., 1987, 20, pp. 222-223), and also for the treatment of Parkinson's disease (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) and Alzheimer's disease (Brain Research, 1990, 528, pp. 170-174). The compounds have also demonstrated activity in relation to certain cancers (Melatonin - Clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, pp. 164-165), ovulation (Science 1987, 227, pp. 714-720), diabetes (Clinical Endocrinology, 1986, 24, pp. 359-364), and in the treatment of obesity (International

Journal of Eating Disorders, 1996, 20 (4), pp. 443-446).

Those various effects are exerted *via* the intermediary of specific melatonin receptors. Molecular biology studies have demonstrated the existence of a number of receptor subtypes that are capable of binding that hormone (Trends Pharmacol. Sci., 1995, 16, p. 50 ;
 5 WO 97.04094). It has been possible for some of those receptors to be located and characterised for different species, including mammals. In order to be able to understand the physiological functions of those receptors better, it is of great advantage to have available selective ligands. Moreover such compounds, by interacting selectively with one or another of those receptors, may be excellent medicaments for the clinician in the
 10 treatment of pathologies associated with the melatonergic system, some of which have been mentioned above.

In addition to being new, the compounds of the present invention exhibit a very strong affinity for melatonin receptors and/or a selectivity for one or another of the melatonergic receptor sub-types.

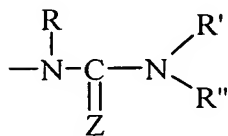
The present invention relates, more especially, to the compounds of formula



wherein:

♦ n is 1, 2 or 3,

♦ A represents a group $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ -\text{N}-\text{C}-\text{R}' \\ || \\ \text{Z} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ -\text{C}-\text{N}-\text{R}' \\ || \\ \text{Z} \end{array}$ or a group



wherein :

• Z represents a sulphur atom or an oxygen atom,

• R and R'', which may be identical or different, each represents a hydrogen atom.

or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

- and R' represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, a linear or branched (C₂-C₆)alkenyl group, a linear or branched (C₂-C₆)alkynyl group, a (C₃-C₈)-cycloalkyl group, a (C₃-C₈)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyl group in which the alkyl moiety is linear or branched, an aryl group, an aryl-(C₁-C₆)alkyl group in which the alkyl moiety is linear or branched, a heteroaryl group or a heteroaryl-(C₁-C₆)alkyl group in which the alkyl moiety is linear or branched,

- ♦ X represents a nitrogen atom or a group N-R¹ wherein R¹ represents a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, an aryl group, an aroyl group, an aryl-(C₁-C₆)alkyl group in which the alkyl moiety is linear or branched, a heteroaryl group, a heteroaroyl group or a heteroaryl-(C₁-C₆)alkyl group in which the alkyl moiety is linear or branched,

- ♦ R² represents a linear or branched (C₁-C₆)alkoxy group, a (C₃-C₈)cycloalkyloxy or (C₃-C₈)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyloxy group in which the alkyloxy moiety is linear or branched,

- ♦ the representation ----- denotes that the bond is single or double, with the proviso that the valency of the atoms is respected,

wherein :

- "aryl" is to be understood as meaning a phenyl or naphthyl group, those groups being unsubstituted or substituted by from one to three identical or different groups selected from linear or branched (C₁-C₆)alkyl, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, OH, COOH, alkoxycarbonyl in which the alkoxy moiety is linear or branched, formyl, nitro, cyano, hydroxymethyl, amino (optionally substituted by one or two linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups) and halogen atoms,

- "heteroaryl" is to be understood as meaning any mono- or bi-cyclic group that contains from 5 to 10 ring members and may contain from 1 to 3 hetero atoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen, such as the groups furan, thiophene, pyrrole, imidazoline, pyridine, quinoline, isoquinoline, chroman, indole, benzothiophene or benzofuran, it being

possible for those groups to be partially hydrogenated, unsubstituted or substituted by from one to three identical or different groups selected from linear or branched (C₁-C₆)alkyl, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, OH, COOH, alkoxycarbonyl in which the alkoxy moiety is linear or branched, formyl, nitro, cyano, amino (optionally substituted by one or two
5 linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups), hydroxymethyl and halogen atoms,

to their enantiomers and diastereoisomers, and also to addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

Among the pharmaceutically acceptable acids there may be mentioned, without implying any limitation, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, methanesulphonic
10 acid, camphoric acid etc..

Among the pharmaceutically acceptable bases there may be mentioned, without implying any limitation, sodium hydroxide, potassium hydroxide, triethylamine, *tert*-butylamine etc..

The preferred values for n are 2 and 3.

15 Preferred compounds of the invention are compounds of formula (I) wherein :

- n is 2 and A represents an -NHCOR' group and more especially an -NHCOR' group wherein R' represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl or hexyl for example, or a (C₃-C₈)cycloalkyl group, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl for example,
20
- n is 3 and A represents a -CONHR' group and more especially a -CONHR' group wherein R' represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl or hexyl for example, or a (C₃-C₈)cycloalkyl group, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or
25 cyclohexyl for example.

The preferred R² group is the alkoxy group and more especially the methoxy group.

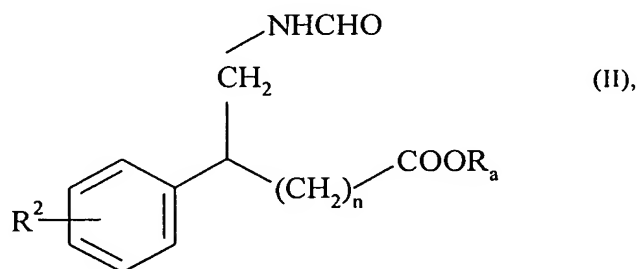
X represents preferably a nitrogen atom or an NR¹ group wherein R¹ represents an unsubstituted or substituted phenyl group, or a benzyl group in which the phenyl moiety is substituted or unsubstituted.

Even more preferably, the invention relates to the following compounds of formula (I) :

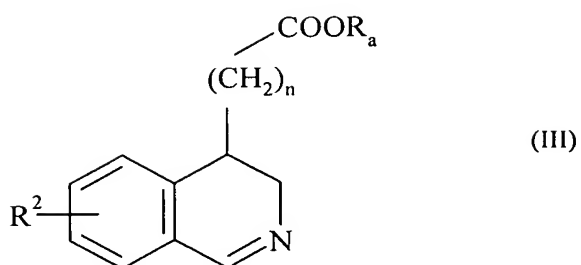
- *N*-[2-(6-methoxy-4-isoquinolinyl)ethyl]acetamide,
- *N*-[2-(6-methoxy-4-isoquinolinyl)ethyl]butanamide,
- *N*-[2-(6-methoxy-4-isoquinolinyl)ethyl]propanamide,
- *N*-[2-(6-methoxy-4-isoquinolinyl)ethyl]cyclopropanecarboxamide,
- 4-(6-methoxy-4-isoquinolinyl)-*N*-methylbutanamide,
- *N*-[2-(6-methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isoquinolinyl)ethyl]acetamide,
- *N*-[2-(2-benzyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-4-isoquinolinyl)]ethyl]acetamide,

The enantiomers, diastereoisomers and also addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base of the preferred compounds of the invention form an integral part of the invention.

The present invention relates also to a process for the preparation of compounds of formula (I), which process is characterised in that there is used as starting material a compound of formula (II) :

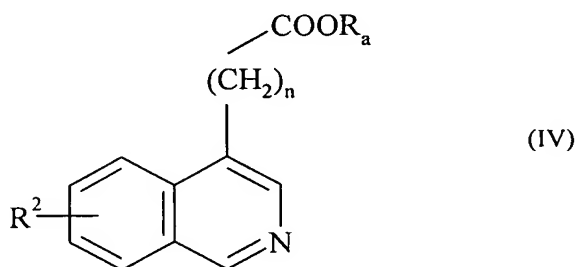


wherein R² and n are as defined for formula (I) and R_a represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, which is subjected to the action of POCl₃ to obtain a compound of formula (III) :



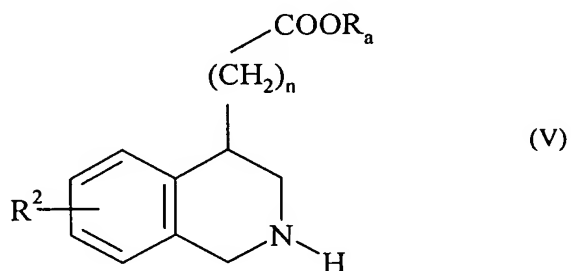
wherein R^2 , n and R_a are as defined hereinabove, which is placed :

- in the presence of palladium-on-carbon to obtain a compound of formula (IV) :



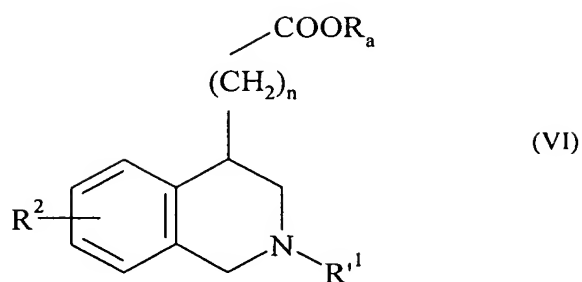
5 wherein R^2 , n and R_a are as defined hereinabove,

- or which is hydrogenated in the presence of palladium-on-carbon to yield a compound of formula (V) :

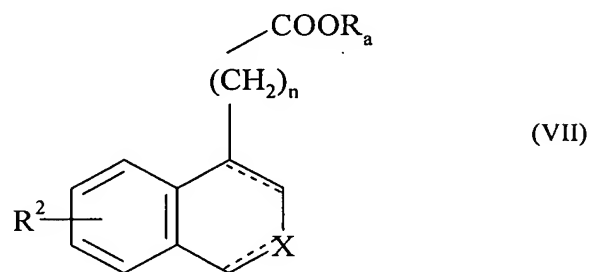


wherein R^2 , n and R_a are as defined hereinabove,

10 which compound of formula (V) is condensed with a compound of formula G- R^{11} wherein G represents a leaving group, such as a halogen atom, or a *tert*-butoxycarbonyl group, and R^{11} may have any of the meanings given for R^1 with the exception of a hydrogen atom, to yield a compound of formula (VI) :

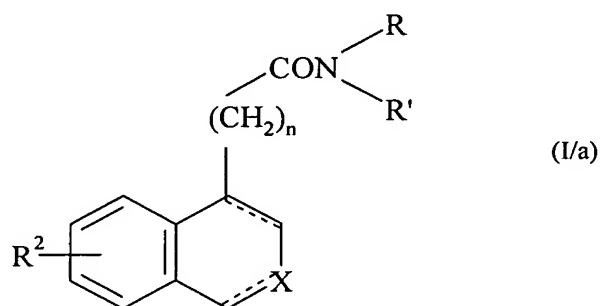


wherein R^2 , R^1 , n and R_a are as defined hereinabove, the compounds of formulae (III) to (VI) constituting the compounds of formula (VII) :

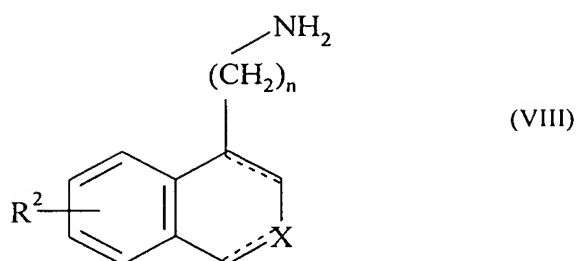


5 wherein R^2 , n and R_a are as defined hereinabove and X and the representation ----- are as defined for formula (I),

which compound of formula (VII) is condensed with an amine of formula HNRR' wherein R and R' are as defined for formula (I) to obtain a compound of formula (I/a), a particular case of the compounds of formula (I) :

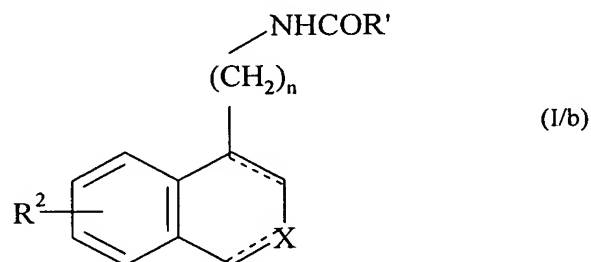


10 wherein R^2 , R , R' , X , n and the representation ----- are as defined hereinabove, or which compound of formula (VII) is subjected to a sequence of reactions conventional in organic chemistry to yield a compound of formula (VIII) :

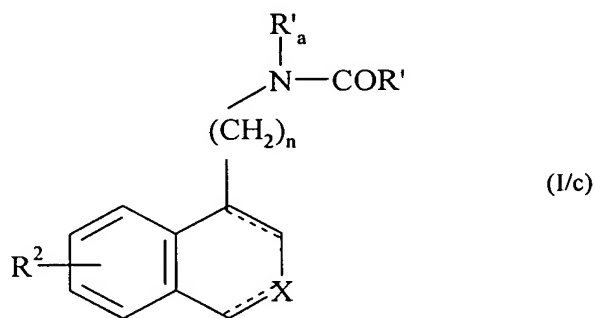


wherein R^2 , X, n and the representation ----- are as defined hereinabove, which is :

- either reacted with an acyl chloride ClCOR' or the corresponding mixed or symmetric anhydride wherein R' is as defined hereinabove to yield a compound of formula (I/b), a particular case of the compound of formula (I) :

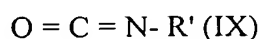


wherein R^2 , R' , X, n and the representation ----- are as defined hereinabove, optionally followed by the action of a compound of formula $R'_a\text{-J}$ wherein R'_a may have any of the meanings of R' and J represents a leaving group, such as a halogen atom or a tosyl group, to obtain a compound of formula (I/c), a particular case of the compounds of formula (I) :



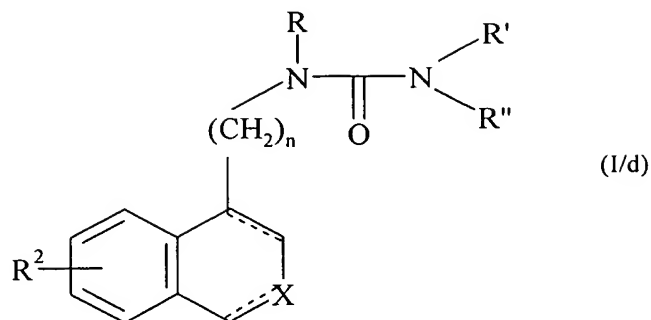
wherein R^2 , R' , R'_a , X, n and the representation ----- are as defined hereinabove,

- or subjected to the action of a compound of formula (IX) :

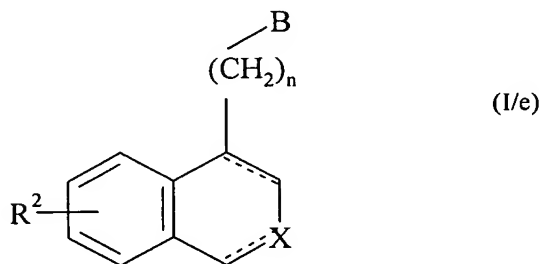


wherein R' is as defined hereinabove, optionally followed by the action of a compound of formula $R'_a\text{-J}$ as defined hereinabove, to yield a compound of formula (I/d), a particular

case of the compounds of formula (I) :



wherein R^2 , R, R', n, X and the representation ----- are as defined hereinabove and R'' is as defined for formula (I), it being possible for the compounds of formulae (I/a) to (I/d) to be subjected to the action of a thionisation agent, such as Lawesson's reagent for example, to yield a compound of formula (I/e), a particular case of the compounds of formula (I) :



wherein R^2 , n and the representation ----- are as defined hereinabove and B represents a C(S)NRR', N(R)C(S)R' or N(R)C(S)NR'R'' group wherein R, R' and R'' are as defined hereinabove,

the compounds (I/a) to (I/e) constituting the totality of the compounds of formula (I), which compounds may be purified according to a conventional separation technique, are converted, if desired, into addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base, and are optionally separated into the isomers according to a conventional separation technique.

The starting compounds (II) are either commercially available or are easily obtainable by the person skilled in the art by conventional chemical reactions or by chemical reactions described in the literature.

to be useful in the treatment of disorders of the melatoninergetic system.

A pharmacological study of the compounds of the invention has in fact demonstrated that they are non-toxic, have a high affinity for melatonin receptors and have substantial activity in respect of the central nervous system and in respect of microcirculation, enabling it to be established that the products of the invention are useful in the treatment of stress, sleep disorders, anxiety, severe depression, seasonal affective disorders, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jetlag, schizophrenia, panic attacks, melancholia, appetite disorders, obesity, insomnia, pain, psychotic disorders, epilepsy, diabetes, Parkinson's disease, senile dementia, various disorders associated with normal or pathological ageing, migraine, memory loss, Alzheimer's disease, and in cerebral circulation disorders. In another field of activity, it appears that the products of the invention can be used in the treatment of sexual dysfunction, that they have ovulation-inhibiting and immunomodulating properties and that they lend themselves to use in the treatment of cancers.

The compounds will preferably be used in the treatment of severe depression, seasonal affective disorders, sleep disorders, cardiovascular pathologies, insomnia and fatigue due to jetlag, appetite disorders and obesity.

For example, the compounds will be used in the treatment of seasonal affective disorders and sleep disorders.

The present invention relates also to pharmaceutical compositions comprising at least one compound of formula (I) on its own or in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

Amongst the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned more especially those which are suitable for oral, parenteral, nasal, per- or trans-cutaneous, rectal, perlingual, ocular or respiratory administration, especially tablets or dragées, sublingual tablets, sachets, paquets, gelatin capsules, glossettes, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels and drinkable or injectable ampoules.

The dosage varies according to the sex, age and weight of the patient, the administration route, the nature of the therapeutic indication or any associated treatments, and ranges from 0.01 mg to 1 g per 24 hours in one or more administrations.

The following Examples illustrate the invention and do not limit it in any way. The following Preparations result in compounds of the invention or in synthesis intermediates for use in the preparation of compounds of the invention.

Preparation 1 : Ethyl 4-(6-methoxy-3,4-dihydro-4-isoquinolinyl)butanoate hydrochloride

Step A : Ethyl 5-cyano-5-(3-methoxyphenyl)pentanoate

Two grams of (3-methoxyphenyl)acetonitrile and 1.5 ml of ethyl 4-bromobutyrate are dissolved in 50 ml of dimethylformamide at 0°C. Six hundred milligrams of 60% sodium hydride (600 mg ; 15 mmol) are progressively added to the solution. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 4 hours, taken up in 100 ml of acidic water and extracted with ether. The organic phase is then dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The oil obtained is purified on a column (eluant : ether/cyclohexane 4/6) to yield the title product in the form of a yellow oil.

Step B : Ethyl 6-amino-5-(3-methoxyphenyl)hexanoate hydrochloride

The compound obtained in Step A (11.2 g ; 43 mmol), dissolved beforehand in 150 ml of ethanol, is poured into an autoclave, and then Raney nickel is added (10% by weight). The mixture is then placed under hydrogen pressure (10 bars) and heated at 50°C for 48 hours with stirring. After removing the Raney nickel by filtration, the organic phase is evaporated under reduced pressure. The residue obtained is taken up in ether, HCl_(g) is bubbled into the solution, which is then stirred until precipitation occurs. The precipitate obtained is then suction-filtered off and recrystallised from toluene, and the title product is obtained in the form of a white solid.

Melting point : 104-106°C

Step C : Ethyl 6-(formylamino)-5-(3-methoxyphenyl)hexanoate

The amine obtained in Step B, in the form of a base (6.4 g ; 27 mmol), is dissolved in 60 ml of ethyl formate. The reaction mixture is heated at reflux for 6 hours with stirring and then evaporated under reduced pressure. The residue obtained is taken up in ether. The organic phase is then washed in succession with acidic water (1N HCl), water, and a 10% hydrogen carbonate solution, subsequently dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure to yield the title product in the form of a yellow oil.

Step D : Ethyl 4-(6-methoxy-3,4-dihydro-4-isoquinolinyl)butanoate hydrochloride

The formaldehyde obtained in Step C (6.8 g ; 23 mmol) is dissolved in 100 ml of acetonitrile, then the reaction mixture is heated to approximately 60°C. Phosphorus oxychloride (7 ml) is added to the solution, which is heated at reflux for 6 hours with stirring and then evaporated under reduced pressure. The residue obtained is taken up twice in ethanol and evaporated under reduced pressure, and is then taken up in water. The aqueous phase is washed with dichloromethane and then rendered alkaline with a saturated sodium hydrogen carbonate solution and extracted with dichloromethane. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The oil obtained is taken up in ether saturated with HCl_(g) and then evaporated under reduced pressure. The residue is taken up in toluene in the heated state and is stirred until precipitation occurs. The precipitate obtained is then suction-filtered off and the title product is obtained in the form of a white solid.

Melting point : 97-99°C

Preparation 2 : *tert*-Butyl 4-(2-aminoethyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinecarboxylate

Step A : Methyl cyano(3-methoxyphenyl)acetate

Twenty five grams of (3-methoxyphenyl)acetonitrile are dissolved in 200 ml of anhydrous THF in an Erlemeyer ground-necked flask. 60% sodium hydride (8.88 g ; 0.37 mol) is added to the solution and the reaction mixture is heated at reflux for 30 minutes with stirring. Dimethyl carbonate (58 ml ; 0.6814 mol) is then added dropwise in the course of half an hour and the reaction mixture is subsequently heated at reflux for 2 hours with stirring. The reaction mixture is poured into cold and slightly acidic water. The aqueous phase is extracted with ether, and then the ethereal phase is washed with water before being evaporated. A solution of potassium carbonate (47.15 g ; 0.34 mol) is added to the oil obtained above. After stirring, the mixture is washed with ether. The ethereal phase obtained is rewashed with a solution of potassium carbonate (12.02 g ; 0.08 mol). The two aqueous phases are combined, immediately acidified, and extracted with ether. The organic phase so obtained is washed with a 10% sodium hydrogen carbonate solution, dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to yield the title product in the form of an orangey yellow oil.

Step B : Methyl 3-amino-2-(3-methoxyphenyl)propanoate hydrochloride

The compound obtained in Step A (34.32 g ; 0.1672 mol) is dissolved in 150 ml of methanol. The solution is poured into an autoclave and then 50 ml of chloroform and platinum oxide (10% by weight) are added to the solution. The autoclave is placed under hydrogen pressure (60 bars) at ambient temperature and stirred magnetically for 24 hours. After removal of the catalyst by filtration, the solution is evaporated under reduced pressure. The oil obtained is taken up in ether. The precipitate formed is suction-filtered off and recrystallised from acetonitrile to yield the title product in the form of a white solid.

Melting point : 170-172°C

Step C : Methyl 3-(formylamino)-2-(3-methoxyphenyl)propanoate

The compound obtained in Step B (20.25 g ; 0.08 mol), in the form of a base, is dissolved in 130 ml of ethyl formate (1.81 mol). The reaction mixture is heated at reflux for 6 hours and then evaporated under reduced pressure. The oil obtained is taken up in ethyl acetate.

5 The organic phase is washed with basic water (NaHCO₃), dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to yield the title product in the form of a yellow oil.

Step D : Methyl 6-methoxy-3,4-dihydro-4-isoquinolinecarboxylate hydrochloride

The compound obtained in Step C (8.03 g ; 0.03 mol) is dissolved in 100 ml of acetonitrile, and then the reaction mixture is heated to approximately 60°C. Phosphorus oxychloride

10 (16 ml ; 0.17 mol) is added to the solution, which is then heated at reflux for 6 hours with stirring and subsequently evaporated under reduced pressure. The residue obtained is taken up twice with methanol and evaporated under reduced pressure, and then taken up in a minimum of acetone. The precipitate formed is then suction-filtered off to yield the title product in the form of a white solid.

15 Melting point : 212-215°C

Step E : Methyl 6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-4-isoquinolinecarboxylate hydrochloride

The compound obtained in Step D (9.21g), in the form of a base, is dissolved in 150 ml of methanol and then palladium-on-carbon (900 mg) is added to the solution. The reaction

20 mixture is stirred at ambient temperature under hydrogen for 4 hours. After removal of the palladium-on-carbon by filtration, the organic phase is evaporated under reduced pressure. The oil obtained is taken up in ether saturated with HCl. The precipitate formed is suction-filtered off and recrystallised from acetonitrile to yield the title product in the form of a white solid.

25 Melting point : 191-193°C

Step F : *tert*-Butyl 4-methyl 6-methoxy-3,4-dihydro-2,4(1*H*)-isoquinoline-dicarboxylate

The compound obtained in Step E (4.02 g ; 15 mmol) is suspended in 100 ml of dichloromethane and then triethylamine (6.6 ml) is added to the solution. When dissolution is complete, di-*tert*-butyl dicarbonate (4 g ; 18 mmol) is added and the reaction mixture is stirred at ambient temperature for 30 minutes. The solution is poured into 100 ml of water and the excess of triethylamine is neutralised with acidic water (0.1N HCl). After separation, the aqueous phase is extracted with dichloromethane and the combined organic solutions are dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The title product is purified by chromatography on silica gel. Colourless oil.

Step G : *tert*-Butyl 4-(hydroxymethyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoline-carboxylate

Lithium aluminium hydride (5.62 g ; 148 mmol) is suspended in 50 ml of anhydrous tetrahydrofuran. A solution of the compound obtained in Step F (11.9 g ; 37 mmol), dissolved beforehand in 50 ml of anhydrous tetrahydrofuran, is then added dropwise. The reaction mixture is then stirred at ambient temperature for 2 hours. A minimum of sodium hydroxide solution (2N NaOH) is added to the reaction mixture until the evolution of gas has ceased in order to form the precipitates of lithium and aluminium hydroxides. The precipitates are then filtered off and washed with tetrahydrofuran. The organic phase is evaporated under reduced pressure. The title compound is purified by chromatography on silica gel. Clear yellow oil.

Step H : *tert*-Butyl 6-methoxy-4-{[(methylsulphonyl)oxy]methyl}-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinecarboxylate

The compound obtained in Step G (10.5 g ; 36 mmol) is dissolved in 150 ml of dichloromethane and then triethylamine (8.5 ml) is added. The solution is cooled to 0°C

and methanesulphonyl chloride (4.8 ml ; 62 mmol) is added dropwise. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 2 hours and then poured into 150 ml of water. The solution is extracted with dichloromethane, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The title compound is purified by chromatography on silica gel.

Yellow oil.

Step I : *tert*-Butyl 4-(cyanomethyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoline-carboxylate

Potassium cyanide (5.52 g ; 85 mmol) is suspended in 50 ml of DMSO and the solution is heated to 80°C. The compound obtained in Step H (6.3 g ; 17 mmol), dissolved beforehand in 50 ml of DMSO, is progressively added to the preceding solution, and then the reaction mixture is heated again at 80°C for 30 minutes. The solution is poured into 150 ml of water and extracted three times with dichloromethane. The organic phase is then dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. The dark red oil obtained is purified by chromatography on silica gel (eluant : cyclohexane with the progressive addition of ethyl acetate until the proportions 8/2 are reached) and the solid obtained is recrystallised from cyclohexane to yield the title product in the form of a white solid.

Melting point : 75-77°C

Step J : *tert*-Butyl 4-(2-aminoethyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoline-carboxylate

The compound obtained in Step I (6.3 g ; 21 mmol) is dissolved in 150 ml of methanol saturated with NH_{3(g)}. The solution is poured into an autoclave and Raney nickel (600 mg) is added. The reaction mixture is then stirred at 60°C and under a hydrogen pressure of 50 bars for 6 hours. After removal of the catalyst by filtration, the solution is evaporated under reduced pressure and the title compound is obtained in the form of a colourless oil.

Preparation 3 : (6-Methoxy-4-isoquinolinyl)acetonitrile hydrochloride**Step A : Methyl 6-methoxy-4-isoquinolinecarboxylate hydrochloride**

The compound obtained in Step D of Preparation 2 (1.56 g ; 0.006 mol), in the form of a base, is dissolved in 10 ml of decahydronaphthalene and then activated palladium-on-carbon is added (10% by weight). The reaction mixture is heated at 130°C for 24 hours with stirring. The catalyst is filtered off in the heated state and washed with ethyl acetate. After evaporation under reduced pressure, the oil obtained is taken up in an ethereal solution saturated with HCl_(g). The precipitate formed is suction-filtered off and recrystallised from acetonitrile to yield the title product in the form of a white solid.

Melting point : 178-180°C

Step B : (6-Methoxy-4-isoquinolinyl)methanol hydrochloride

The compound obtained in Step A (0.395 g ; 0.0015 mol), in the form of a base, is dissolved in 200 ml of ether. Lithium aluminium hydride (0.14 g ; 0.004 mol) is then progressively added while cooling the flask in ice. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for one week. A minimum of 30% sodium hydroxide solution (a few drops) is added to the reaction mixture to form the precipitates of lithium and aluminium hydroxides. The precipitates are then filtered off and washed with ethyl acetate. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The oil obtained is taken up in ether saturated with HCl_(g). The precipitate formed is suction-filtered off and recrystallised from acetonitrile to yield the title product in the form of a white solid.

Melting point : 250-252°C

Step C : 4-(Chloromethyl)-6-methoxyisoquinoline

The hydrochloride of the compound obtained in Step B (1.09 g ; 0.005 mol) is suspended in 50 ml of chloroform. Thionyl chloride (2.80 ml ; 0.04 mol) is added and then the reaction mixture is heated at reflux for 24 hours with stirring. After evaporation under

reduced pressure, the residue obtained is taken up in ethyl ether. The precipitate formed is suction-filtered off and recrystallised from acetonitrile to yield the title compound in the form of a white solid.

Melting point : 256-257°C

5 **Step D : (6-Methoxy-4-isoquinolinyl)acetonitrile hydrochloride**

The hydrochloride of the compound obtained in Step C (0.60 g ; 0.0024 mol) is dissolved in 10 ml of a saturated aqueous potassium carbonate solution and 40 ml of dichloromethane. Tetrabutylammonium bromide (2 g ; 0.006 mol) and potassium cyanide (0.80 g ; 0.012 mol) are then added to the preceding solution. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 24 hours. The solution is extracted with dichloromethane, and the organic phase is washed with water, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. The oil obtained is taken up in acetone and in ether saturated with HCl_(g). The precipitate formed is suction-filtered off and recrystallised from toluene/cyclohexane, 5/5, to yield the title compound in the form of a yellow solid.

15 Melting point : 114-115°C

Example 1 : 4-(6-methoxy-3,4-dihydro-4-isoquinolinyl)-N-methylbutanamide

The compound obtained in Preparation 1 (41 mmol), in the form of a base, is dissolved in 10 ml of ethanol. 60 ml of aqueous methylamine are added and the reaction mixture is stirred at ambient temperature for 12 hours. After evaporation under reduced pressure, the filtrate is taken up in 50 ml of water and extracted with dichloromethane. The organic phase is washed with water, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The title product is obtained after chromatography of the resulting oil on silica gel.

Yellow oil.

25 **Example 2 : 4-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-4-isoquinolinyl)-N-methylbutanamide**

The compound obtained in Example 1 (54 mmol), in the form of a base, is dissolved in 50 ml of methanol and then palladium-on-carbon (150 mg) is added to the solution. The

reaction mixture is stirred at ambient temperature and under hydrogen for 4 hours. After removal of the palladium-on-carbon by filtration, the organic phase is evaporated under reduced pressure. The oil obtained is purified by chromatography on silica gel to yield the title product in the form of a yellow oil.

5 **Example 3 : 4-(6-methoxy-4-isoquinolinyl)-N-methylbutanamide**

Step A : Ethyl 4-(6-methoxy-4-isoquinolinyl)butanoate hydrochloride

The compound obtained in Preparation 1 (1.6 g ; 5 mmol) is dissolved, with the application of heat, in 20 ml of toluene containing triethylamine (0.9 ml) and absolute ethanol (2 ml). Palladium-on-carbon (300 mg) is added to the reaction mixture, which is then heated at
10 reflux for 24 hours with stirring. After removal of the palladium-on-carbon by filtration, the organic phase is evaporated under reduced pressure. The residue obtained is purified by chromatography on silica gel (eluant : dichloromethane with the progressive addition of methanol). The oil obtained is converted to hydrochloride form and then the precipitate formed is recrystallised from acetonitrile.

15 **Melting point** : 190-192°C

Step B : 4-(6-methoxy-4-isoquinolinyl)-N-methylbutanamide

The compound obtained in Step A (2.2 g ; 7 mmol) is dissolved in 30 ml of methylamine (40% in water) and the mixture is heated at reflux for 3 hours with stirring. The reaction mixture is taken up in 50 ml of water and extracted with ether. The organic phase is
20 washed with water, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The oil obtained is purified by chromatography on silica gel (eluant : dichloromethane with the progressive addition of methanol). The oil obtained is evaporated under reduced pressure and the precipitate so formed is recrystallised from toluene to yield the title product in the form of a white solid.

25 **Melting point** : 117-119°C

Elemental microanalysis :

	C%	H%	N%
<i>calculated</i>	69.74	7.02	10.84
<i>found</i>	69.64	7.22	10.83

Example 4 : N-[2-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-4-isoquinolinyl)ethyl]acetamide hydrochloride

The compound obtained in Step I of Preparation 2 (6 g ; 20 mmol) is dissolved in 100 ml of acetic anhydride and then the solution is poured into an autoclave. Raney nickel (600 mg) is then added to the solution and the reaction mixture is stirred at 60°C and under a hydrogen pressure of 50 bars for 6 hours. After removal of the catalyst by filtration, the solution is evaporated under reduced pressure. The orange residue obtained is taken up in a 10% sodium hydroxide solution and stirred for 15 minutes, and then extracted with ethyl acetate (3 times). The organic phase is washed once with water, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The oil obtained is taken up in 50 ml of methanol. Hydrogen chloride gas is bubbled into the solution, which is then stirred for 24 hours with a CaCl₂ guard. The solution is evaporated under reduced pressure and the precipitate so obtained is recrystallised from acetonitrile to yield the title product in the form of a white solid.

Melting point : 182-184°C

Example 5 : N-[2-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-4-isoquinolinyl)ethyl]propanamide hydrochloride

The compound obtained in Preparation 2 and 2 equivalents of potassium carbonate are dissolved in a 3/2 ethyl acetate/water mixture. Propanoyl chloride (2 equivalents) is then added dropwise to the solution. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for one hour. After separation of the phases, the organic phase is washed with water, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The oil obtained is purified by chromatography on silica gel (eluant ethyl acetate/cyclohexane 5/5). The oil obtained is taken up in methanol. Hydrogen chloride gas is bubbled into the solution, which is then stirred for 24 hours with a CaCl₂ guard. The solution is evaporated under reduced pressure and the title compound is obtained in the form of a white solid.

Melting point : 161-163°C

Example 6 : N-[2-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-4-isoquinolinyl)ethyl]butanamide hydrochloride

The title compound is obtained by the same procedure as in Example 5, with the replacement of propanoyl chloride by butanoyl chloride.

Very hygroscopic white solid.

Example 7 : N-[2-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-4-isoquinolinyl)ethyl]cyclopropane-carboxamide hydrochloride

The title compound is obtained by the same procedure as in Example 5, with the replacement of propanoyl chloride by cyclopropylcarboxylic acid chloride.

White solid.

Melting point : 215-217°C

Example 8 : N-[2-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-4-isoquinolinyl)ethyl]cyclobutane-carboxamide hydrochloride

The title compound is obtained by the same procedure as in Example 5, with the replacement of propanoyl chloride by cyclobutylcarboxylic acid chloride.

White solid.

Melting point : 130-132°C

Example 9 : N-[2-(6-methoxy-4-isoquinolinyl)ethyl]acetamide hydrochloride

The compound obtained in Preparation 3 (0.30 g ; 0.0015 mol), in the form of a base, dissolved beforehand in 10 ml of acetic anhydride, is poured into an autoclave and then Raney nickel is added (10% by weight). The mixture is then placed under hydrogen pressure (60 bars) and heated at 60°C for 6 hours with stirring. After removal of the Raney nickel by filtration, the organic phase is taken up in 10% sodium hydroxide solution at

ambient temperature and stirred magnetically for 15 minutes. The solution is extracted with ethyl acetate, the organic phase is washed with brine, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The oil obtained is purified on a column (eluant dichloromethane with the progressive addition of methanol until the proportions 9/1 are reached). The purified oil is taken up in ether saturated with HCl_(g). The precipitate formed is suction-filtered off and recrystallised from ethanol to yield the title product in the form of a white solid.

Melting point : 212-214°C

Example 10 : *N*-[2-(6-methoxy-4-isoquinolinyl)ethyl]propanamide hydrochloride

The compound of Example 5 is dissolved in a minimum of methanol with the application of heat and then diluted with toluene. 1.5 equivalents of triethylamine are then added to the solution, and the reaction mixture is subsequently heated at reflux in the presence of palladium-on-carbon (10% by weight) for 3 hours. After removal of the catalyst by filtration, the solution is evaporated under reduced pressure. The oil obtained is purified by chromatography on silica gel (eluant dichloromethane/methanol 9/1). The purified oil is taken up in ether saturated with HCl_(g) and stirred until a precipitate is obtained. The precipitate so formed is suction-filtered off and placed under vacuum in a dessicator. The title product is obtained in the form of a white solid.

Melting point : 233-235°C

Example 11 : *N*-[2-(6-methoxy-4-isoquinolinyl)ethyl]butanamide hydrochloride

The title compound is obtained according to the same procedure as in Example 10 starting from the compound obtained in Example 6.

Melting point : 195-197°C

Example 12 : *N*-[2-(6-methoxy-4-isoquinolinyl)ethyl]cyclopropanecarboxamide hydrochloride

The title compound is obtained according to the same procedure as in Example 10 starting from the compound obtained in Example 7.

Melting point : 226-228°C

Example 13 : N-[2-(6-methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isoquinoliny)ethyl]-acetamide hydrochloride

The compound obtained in Example 4 (460 mg ; 1.8 mmol), in the form of a base, is suspended in 30 ml of dichloromethane. Triphenylbismuth (900 mg ; 2 mmol) and copper acetate Cu(OAc)₂ (190 mg ; 0.95 mmol) are then added to the solution. The reaction mixture is placed under argon and stirred magnetically for 18 hours at ambient temperature. The mixture is filtered, taken up in water and extracted with ethyl acetate. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue obtained is purified by chromatography on silica gel (eluant ethyl acetate/cyclohexane 2/8). The purified oil is taken up in ether saturated with HCl_(g) and stirred until a precipitate is obtained, which precipitate is then suction-filtered off and placed under a vacuum in a dessicator to yield the title product in the form of a white solid.

Melting point : 83-85°C

Example 14 : N-[2-(2-benzyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-4-isoquinoliny)ethyl]-acetamide

The compound obtained in Example 4 (740 mg ; 2.5 mmol) and potassium carbonate (720 mg ; 5 mmol) are suspended in 20 ml of DMF, and then benzyl bromide (0.37 ml ; 3 mmol) is added to the solution. The reaction mixture is heated at 125°C for 4 hours with stirring. The solution is poured into 50 ml of water, acidified with 6N HCl and washed with ethyl acetate. The aqueous phase is then rendered alkaline with potassium carbonate and extracted with dichloromethane. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue so obtained is purified by chromatography on silica gel (eluant : dichloromethane with the progressive addition of methanol until the proportions 9/1 are reached). The purified oil precipitates. The precipitate so formed is recrystallised from a 7/3 toluene/cyclohexane mixture to yield the title product in the form of a white solid.

Melting point : 123-125°C

Example 15 : N-{2-[2-(3-formylphenyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-4-iso-quinolinyl]ethyl}acetamide

Copper acetate Cu(OAc)₂ (960 mg ; 5 mmol) and triethylamine (1.5 ml ; 10.5 mmol) are suspended in 60 ml of dichloromethane. The compound of Example 4 (1 g ; 3.5 mmol),
5 3-formylphenylboronic acid (1.05 g ; 7 mmol) and molecular sieve are then added in succession and progressively to the solution. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 2 hours. The mixture is filtered, washed with water, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue obtained is purified by chromatography on silica gel (eluant : dichloromethane with the progressive addition of
10 methanol until the proportions 9/1 are reached) to yield the title product in the form of a yellow oil.

Example 16 : N-[2-(6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isoquinolinyl)ethyl]-acetamide hydrochloride

Formic acid (0.55 ml) and 37% formaldehyde (0.6 ml) are added at 0°C to the compound
15 obtained in Example 4 (1.8 g ; 7.2 mmol) in the form of a base. The reaction mixture is heated at 80°C for 24 hours with stirring. After having cooled the reaction mixture to 0°C, 10 ml of 6N HCl are added. The mixture is then washed with ether, rendered alkaline with 2N NaOH and extracted with ether. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The yellow oil so obtained is purified by
20 chromatography on silica gel (eluant : dichloromethane with the progressive addition of methanol until the proportions 9/1 are reached). The purified oil is taken up in ether saturated with HCl_(g) and stirred until a precipitate is obtained, which precipitate is then suction-filtered off and placed under a vacuum in a dessicator to yield the title product in the form of a very hygroscopic white solid.

25 Melting point : 59-61°C

PHARMACOLOGICAL STUDY**EXAMPLE A : Acute toxicity study**

Acute toxicity was evaluated after oral administration to groups each comprising 8 mice (26 ± 2 grams). The animals were observed at regular intervals during the course of the first day, and daily for the two weeks following treatment. The LD₅₀ (the dose that causes the death of 50% of the animals) was evaluated and demonstrated the low toxicity of the compounds of the invention.

EXAMPLE B : Forced swimming test

The compounds of the invention are tested in a behavioural model, the forced swimming test.

The apparatus is a Plexiglas cylinder filled with water. The animals are tested individually for a session of 6 minutes. At the beginning of each test, the animal is placed in the centre of the cylinder. The period of immobility is recorded. Each animal is judged to be immobile when it ceases to struggle and remains immobile on the surface of the water only making movements that allow it to keep its head out of the water.

After administration 40 minutes before the beginning of the test, the compounds of the invention significantly reduce the period of immobility, demonstrating the anti-depressant activity of the compounds of the invention.

EXAMPLE C : Study of binding to melatonin receptors MT₁ and MT₂

The MT₁ or MT₂ receptor binding experiments are carried out using 2-[¹²⁵I]-iodomelatonin as reference radioligand. The radioactivity retained is determined using a liquid scintillation counter.

Competitive binding experiments are then carried out in triplicate using the various test compounds. A range of different concentrations is tested for each compound. The results enable the binding affinities (IC₅₀) of the compounds tested to be determined.

Thus, the IC₅₀ values found for the compounds of the invention show binding for one or the other of the receptor sub-types MT₁ or MT₂, those values being $\leq 10 \mu\text{M}$.

EXAMPLE D : Action of the compounds of the invention on the circadian rhythms of locomotive activity of the rat

5 The implication of melatonin in influencing the majority of physiological, biochemical and behavioural circadian rhythms by day/night alternation has made it possible to establish a pharmacological model for research into melatoninerbic ligands.

The effects of the compounds are tested in relation to numerous parameters and, in particular, in relation to the circadian rhythms of locomotive activity, which are a reliable
10 indicator of the activity of the endogenous circadian clock.

In this study, the effects of such compounds on a particular experimental model, namely the rat placed in temporal isolation (permanent darkness), are evaluated.

Experimental protocol

15 One-month-old male rats are subjected, as soon as they arrive at the laboratory, to a light cycle of 12 hours of light per 24 hours (LD 12 : 12).

After 2 to 3 weeks' adaptation, they are placed in cages fitted with a wheel connected to a recording system in order to detect the phases of locomotive activity and thus monitor the nycthemeral (LD) or circadian (DD) rhythms.

20 As soon as the rhythms recorded show a stable pattern in the light cycle LD 12 : 12, the rats are placed in permanent darkness (DD).

Two to three weeks later, when the free course (rhythm reflecting that of the endogenous clock) is clearly established, the rats are given a daily administration of the compound to be tested.

The observations are made by means of visualisation of the rhythms of activity :

- influence of the light rhythm on the rhythms of activity,
- disappearance of the influence on the rhythms in permanent darkness,
- influence by the daily administration of the compound ; transitory or durable effect.

5 A software package makes it possible :

- to measure the duration and intensity of the activity, the period of the rhythm of the animals during free course and during treatment,
- to demonstrate by spectral analysis the existence of circadian and non-circadian (for example ultradian) components, where present.

10 Results

The compounds of the invention clearly appear to have a powerful action on the circadian rhythm *via* the melatoninergetic system.

EXAMPLE E : Light/dark cages test

15 The compounds of the invention are tested in a behavioural model, the light/dark cages test, which enables the anxiolytic activity of the compounds to be revealed.

The equipment comprises two polyvinyl boxes covered with Plexiglas. One of the boxes is in darkness. A lamp is placed above the other box, yielding a light intensity of approximately 4000 lux at the centre of the box. An opaque plastics tunnel separates the light box from the dark box. The animals are tested individually for a session of 5 minutes.
20 The floor of each box is cleaned between each session. At the start of each test, the mouse is placed in the tunnel, facing the dark box. The time spent by the mouse in the illuminated box and the number of passages through the tunnel are recorded after the first entry into the dark box.

After administration of the compounds 30 minutes before the start of the test, the compounds of the invention significantly increase the time spent in the illuminated cage and the number of passages through the tunnel, which demonstrates the anxiolytic activity of the compounds of the invention.

5 **EXAMPLE F : Activity of the compounds of the invention on the caudal artery of the rat**

The compounds of the invention were tested *in vitro* on the caudal artery of the rat. Melatoninerpic receptors are present in those vessels, thus providing a relevant pharmacological model for studying melatoninerpic ligand activity. The stimulation of the
10 receptors can induce either vasoconstriction or dilation depending upon the arterial segment studied.

Protocol

One-month-old rats are accustomed to a light/dark cycle of 12h/12h during a period of 2 to 3 weeks.

15 After sacrifice, the caudal artery is isolated and maintained in a highly oxygenated medium. The arteries are then cannulated at both ends, suspended vertically in an organ chamber in a suitable medium and perfused *via* their proximal end. The pressure changes in the perfusion flow enable evaluation of the vasoconstrictive or vasodilatory effect of the compounds.

20 The activity of the compounds is evaluated on segments that have been pre-contracted by phenylephrine (1 μ M). A concentration/response curve is determined non-cumulatively by the addition of a concentration of the test compound to the pre-contracted segment. When the effect observed reaches equilibrium, the medium is changed and the preparation is left
for 20 minutes before the addition of the same concentration of phenylephrine and a further
25 concentration of the test compound.

Results

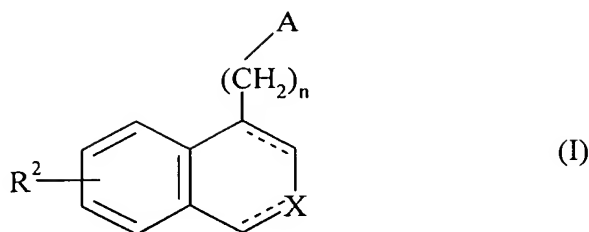
The compounds of the invention significantly modify the diameter of the caudal arteries pre-constricted by phenylephrine.

EXAMPLE G : Pharmaceutical composition : tablets

5	1000 tablets each containing a dose of 5 mg of <i>N</i> -[2-(6-methoxy-4-isoquinoliny)-ethyl]acetamide hydrochloride (Example 9)	5 g
	wheat starch	20 g
	maize starch	20 g
	lactose	30 g
10	magnesium stearate.....	2 g
	silica.....	1 g
	hydroxypropyl cellulose	2 g

CLAIMS

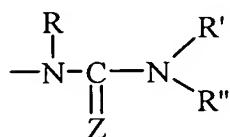
1. Compound of formula (I) :



wherein:

♦ n is 1, 2 or 3,

♦ A represents a group $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ -\text{N}-\text{C}-\text{R}' \\ || \\ \text{Z} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ -\text{C}-\text{N}-\text{R}' \\ || \\ \text{Z} \end{array}$ or a group



wherein :

- Z represents a sulphur atom or an oxygen atom,
- R and R'', which may be identical or different, each represents a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,
- and R' represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, a linear or branched (C₂-C₆)alkenyl group, a linear or branched (C₂-C₆)alkynyl group, a (C₃-C₈)cycloalkyl group, a (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl group in which the alkyl moiety is linear or branched, an aryl group, an aryl-(C₁-C₆)alkyl group in which the alkyl moiety is linear or branched, a heteroaryl group or a heteroaryl-(C₁-C₆)alkyl group in which the alkyl moiety is linear or branched,

♦ X represents a nitrogen atom or a group N-R¹ wherein R¹ represents a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, an aryl group, an aroyl group, an aryl-(C₁-C₆)alkyl group in which the alkyl moiety is linear or branched, a heteroaryl group, a heteroaroyl group or a heteroaryl-(C₁-C₆)alkyl group in which the alkyl moiety is linear or branched,

♦ R² represents a linear or branched (C₁-C₆)alkoxy group, a (C₃-C₈)cycloalkyloxy or (C₃-C₈)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyloxy group in which the alkyloxy moiety is linear or branched,

♦ the representation ----- denotes that the bond is single or double, with the proviso that the valency of the atoms is respected,

wherein :

- "aryl" is to be understood as meaning a phenyl or naphthyl group, those groups being unsubstituted or substituted by from one to three identical or different groups selected from linear or branched (C₁-C₆)alkyl, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, OH, COOH, alkoxy carbonyl in which the alkoxy moiety is linear or branched, formyl, nitro, cyano, hydroxymethyl, amino (optionally substituted by one or two linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups) and halogen atoms,

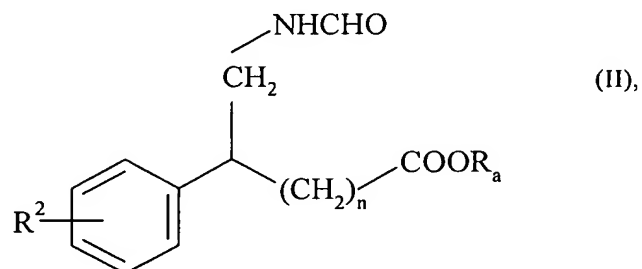
- "heteroaryl" is to be understood as meaning any mono- or bi-cyclic group that contains from 5 to 10 ring members and may contain from 1 to 3 hetero atoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen, such as the groups furan, thiophene, pyrrole, imidazoline, pyridine, quinoline, isoquinoline, chroman, indole, benzothiophene or benzofuran, it being possible for those groups to be partially hydrogenated, unsubstituted or substituted by from one to three identical or different groups selected from linear or branched (C₁-C₆)alkyl, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, OH, COOH, alkoxy carbonyl in which the alkoxy moiety is linear or branched, formyl, nitro, cyano, amino (optionally substituted by one or two linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups), hydroxymethyl and halogen atoms,

their enantiomers and diastereoisomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

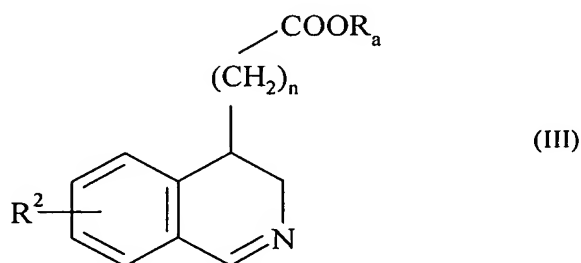
2. Compounds of formula (I) according to claim 1 wherein n is 2 and A represents an -NHCOR' group, their enantiomers and diastereoisomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

3. Compounds of formula (I) according to claim 1 wherein n is 3 and A represents an -NHCOR' group, their enantiomers and diastereoisomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.
- 5 4. Compounds of formula (I) according to claim 1 wherein R² represents a methoxy group, their enantiomers and diastereoisomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.
- 5 5. Compounds of formula (I) according to claim 1 wherein X represents a nitrogen atom, their enantiomers and diastereoisomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.
- 10 6. Compounds of formula (I) according to claim 1 wherein X represents an NPh or NBz group, their enantiomers and diastereoisomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.
- 15 7. Compound of formula (I) according to claim 1 which is N-[2-(6-methoxy-4-isoquinolinyl)ethyl]acetamide, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.
8. Compound of formula (I) according to claim 1 which is 4-(6-methoxy-4-isoquinolinyl)-N-methylbutanamide, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.
- 20 9. Compound of formula (I) according to claim 1 which is N-[2-(6-methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isoquinolinyl)ethyl]acetamide, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.
10. Compound of formula (I) according to claim 1 which is N-[2-(2-benzyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-4-isoquinolinyl)ethyl]acetamide, and also its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.

11. Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1, characterised in that there is used as starting material a compound of formula (II) :

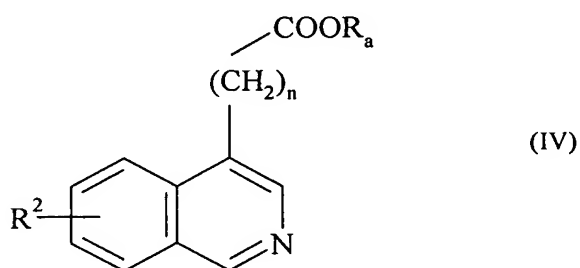


wherein R^2 and n are as defined for formula (I) and R_a represents a linear or branched (C_1 - C_6)alkyl group, which is subjected to the action of $POCl_3$ to obtain a compound of formula (III) :



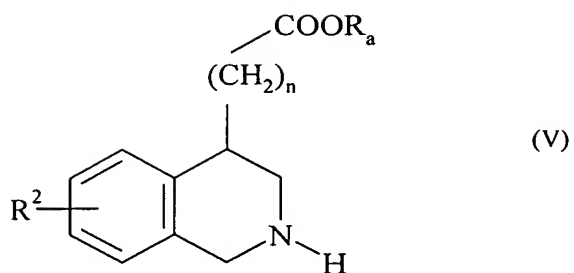
wherein R^2 , n and R_a are as defined hereinabove, which is placed :

- in the presence of palladium-on-carbon to obtain a compound of formula (IV) :



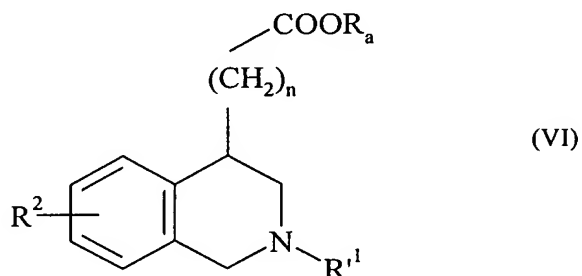
wherein R^2 , n and R_a are as defined hereinabove,

- or which is hydrogenated in the presence of palladium-on-carbon to yield a compound of formula (V) :

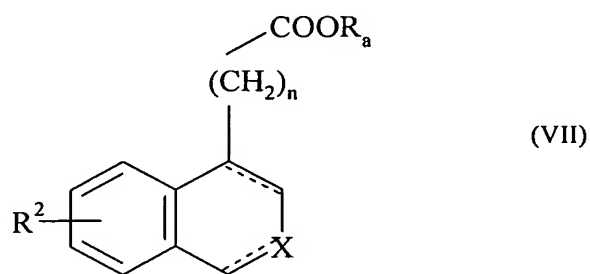


wherein R^2 , n and R_a are as defined hereinabove,

which compound of formula (V) is condensed with a compound of formula $G-R'^1$ wherein G represents a leaving group and R'^1 may have any of the meanings given for R^1 with the exception of a hydrogen atom, and Hal represents a halogen atom, such as chlorine or bromine, to yield a compound of formula (VI) :

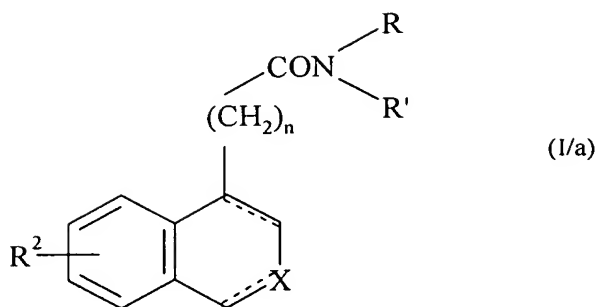


wherein R^2 , R'^1 , n and R_a are as defined hereinabove, the compounds of formulae (III) to (VI) constituting the compounds of formula (VII) :

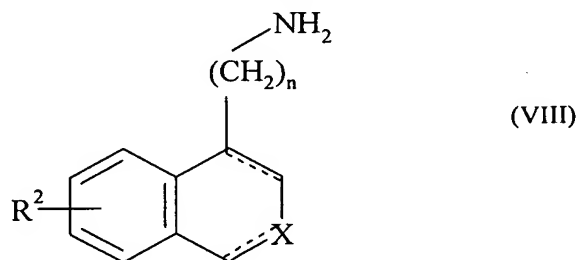


wherein R^2 , n and R_a are as defined hereinabove and X and the representation ----- are as defined for formula (I),

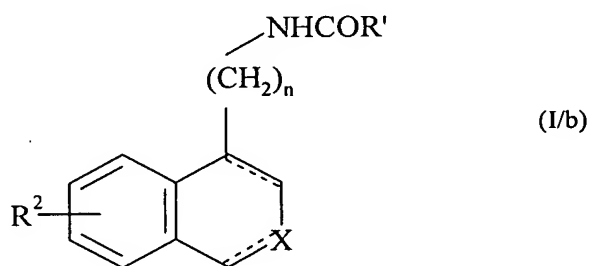
which compound of formula (VII) is condensed with an amine of formula $HNRR'$ wherein R and R' are as defined for formula (I) to obtain a compound of formula (I/a), a particular case of the compounds of formula (I) :



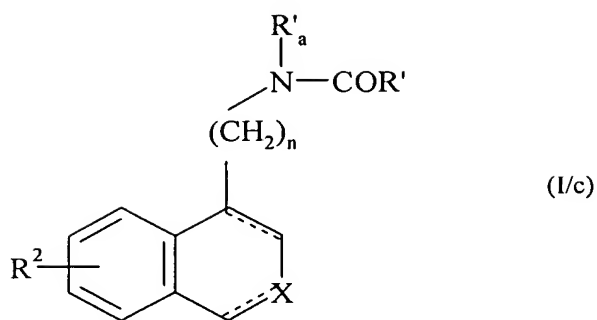
wherein R^2 , R , R' , X , n and the representation ----- are as defined hereinabove, or which compound of formula (VII) is subjected to a sequence of reactions conventional in organic chemistry to yield a compound of formula (VIII) :



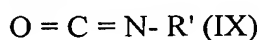
wherein R^2 , X , n and the representation ----- are as defined hereinabove, which is :
 - either reacted with an acyl chloride ClCOR' or the corresponding mixed or symmetric anhydride wherein R' is as defined hereinabove to yield a compound of formula (I/b), a particular case of the compound of formula (I) :



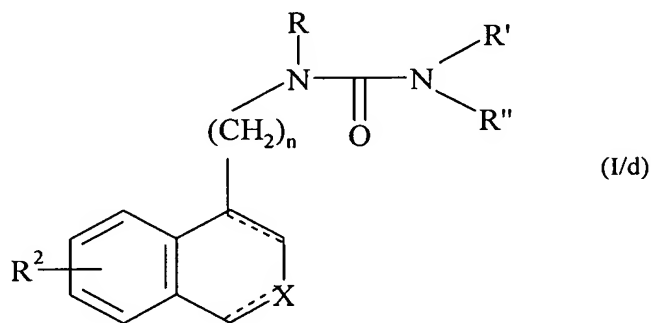
wherein R^2 , R' , X , n and the representation ----- are as defined hereinabove, optionally followed by the action of a compound of formula $R'_a\text{-J}$ wherein R'_a may have any of the meanings of R' and J represents a leaving group, such as a halogen atom or a tosyl group, to obtain a compound of formula (I/c), a particular case of the compounds of formula (I) :



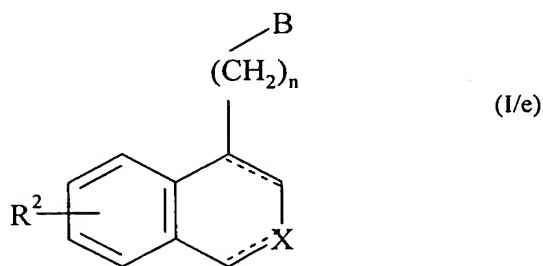
wherein R^2 , R' , R_a' , X , n and the representation ----- are as defined hereinabove,
 - or subjected to the action of a compound of formula (IX) :



- 5 wherein R' is as defined hereinabove, optionally followed by the action of a compound of formula $R'_a\text{-J}$ as defined hereinabove, to yield a compound of formula (I/d), a particular case of the compounds of formula (I) :



- 10 wherein R^2 , R , R' , n , X and the representation ----- are as defined hereinabove and R'' is as defined for formula (I), it being possible for the compounds of formulae (I/a) to (I/d) to be subjected to the action of a thionisation agent, such as Lawesson's reagent for example, to yield a compound of formula (I/e), a particular case of the compounds of formula (I) :



- 15 wherein R^2 , n and the representation ----- are as defined hereinabove and B represents

a C(S)NRR', N(R)C(S)R' or N(R)C(S)NR'R" group wherein R, R' and R" are as defined hereinabove,

the compounds (I/a) to (I/e) constituting the totality of the compounds of formula (I), which compounds may be purified according to a conventional separation technique, are converted, if desired, into addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base, and are optionally separated into the isomers according to a conventional separation technique.

12. Pharmaceutical compositions comprising the compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 10 or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

13. Pharmaceutical compositions according to claim 12 for use in the manufacture of medicaments for treating disorders of the melatoninergic system.

14. Pharmaceutical compositions according to claim 13 for use in the manufacture of medicaments for the treatment of sleep disorders, stress, anxiety, seasonal affective disorders or severe depression, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jetlag, schizophrenia, panic attacks, melancholia, appetite disorders, obesity, insomnia, psychotic disorders, epilepsy, diabetes, Parkinson's disease, senile dementia, various disorders associated with normal or pathological ageing, migraine, memory loss, Alzheimer's disease, cerebral circulation disorders, and also in sexual dysfunction, as ovulation inhibitors, immunomodulators and in the treatment of cancers.

Received on 13/05/03

INPI

NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL PROPERTY

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11235*02

PATENTS DIVISION
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 93 59 30

DECLARATION OF INVENTORSHIP

Page No. 1 / 4

(if the Applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file (optional)		70643	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0304381	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New isoquinoline compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Surname		POISSONNIER-DURIEUX	
Forenames		Sophie	
Address	Street	Résidence "Le Jardin du Bourg"	
	Postal code and town	59130	LAMBERSART
Belonging company (optional)			
Surname		WALLEZ	
Forenames		Valérie	
Address	Street	38, avenue Pasteur	
	Postal code and town	59117	WERVICQ-SUD
Belonging company (optional)			
Surname		GASNEREAU	
Forenames		Anne	
Address	Street	26, rue d'Inkermann	
	Postal code and town	59000	LILLE
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) 8 April 2003 Catherine KUEHM-CAUBERE, Patent Engineer		[signature]	

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

Received on 13/05/03

INPI

NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL PROPERTY

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11235*02

PATENTS DIVISION
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 93 59 30

DECLARATION OF INVENTORSHIP

Page No. 2 / 4

(if the Applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file (optional)		70643	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0304381	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New isoquinoline compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Surname		YOUS	
Forenames		Said	
Address	Street	Résidence Marthe Alexandre – Appt. 12 10, rue Lamartine	
	Postal code and town	59120	LOOS
Belonging company (optional)			
Surname		LESIEUR	
Forenames		Daniel	
Address	Street	20, rue de Verdun	
	Postal code and town	59147	GONDECOURT
Belonging company (optional)			
Surname		DELAGRANGE	
Forenames		Philippe	
Address	Street	24, boulevard des Frères Voisins	
	Postal code and town	92130	ISSY LES MOULINEAUX
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) 8 April 2003 Catherine KUEHM-CAUBERE, Patent Engineer		[signature]	

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

Received on 13/05/03

INPI

NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL PROPERTY

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11235*02

PATENTS DIVISION
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 93 59 30

DECLARATION OF INVENTORSHIP

Page No. 3 / 4

(if the Applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file (optional)		70643	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0304381	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New isoquinoline compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Surname		RENARD	
Forenames		Pierre	
Address	Street	3, avenue du Parc	
	Postal code and town	78150	LE CHESNAY
Belonging company (optional)			
Surname		BENNEJEAN	
Forenames		Caroline	
Address	Street	139, rue de Paris	
	Postal code and town	94220	CHARENTON LE PONT
Belonging company (optional)			
Surname		BOUTIN	
Forenames		Jean, Albert	
Address	Street	28, rue Roger Salengro	
	Postal code and town	92150	SURESNES
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) 8 April 2003 Catherine KUEHM-CAUBERE, Patent Engineer		[signature]	

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

Received on 13/05/03

INPI

NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL PROPERTY

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11235*02

PATENTS DIVISION
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 93 59 30

DECLARATION OF INVENTORSHIP

Page No. 4/ 4

(if the Applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file (optional)		70643	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0304381	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New isoquinoline compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Surname		AUDINOT	
Forenames		Valérie	
Address	Street	31, avenue Blanche de Castille	
	Postal code and town	78300	POISSY
Belonging company (optional)			
Surname			
Forenames			
Address	Street		
	Postal code and town		
Belonging company (optional)			
Surname			
Forenames			
Address	Street		
	Postal code and town		
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) 8 April 2003 Catherine KUEHM-CAUBERE, Patent Engineer		[signature]	

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.